

Aus der Urologischen Klinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Die Auswirkungen der forcierten intrauterinen Diurese
auf die Entwicklung des
harnableitenden Systems des Rattenfeten**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von
Beate Fries
aus Wiesbaden

Mainz, im Frühjahr 1985

Aus der Urologischen Klinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

DIE AUSWIRKUNGEN DER FORCIERTEN INTRAUTERINEN
DIURESE AUF DIE ENTWICKLUNG DES
HARNABLEITENDEN SYSTEMS DES RATTENFETEN

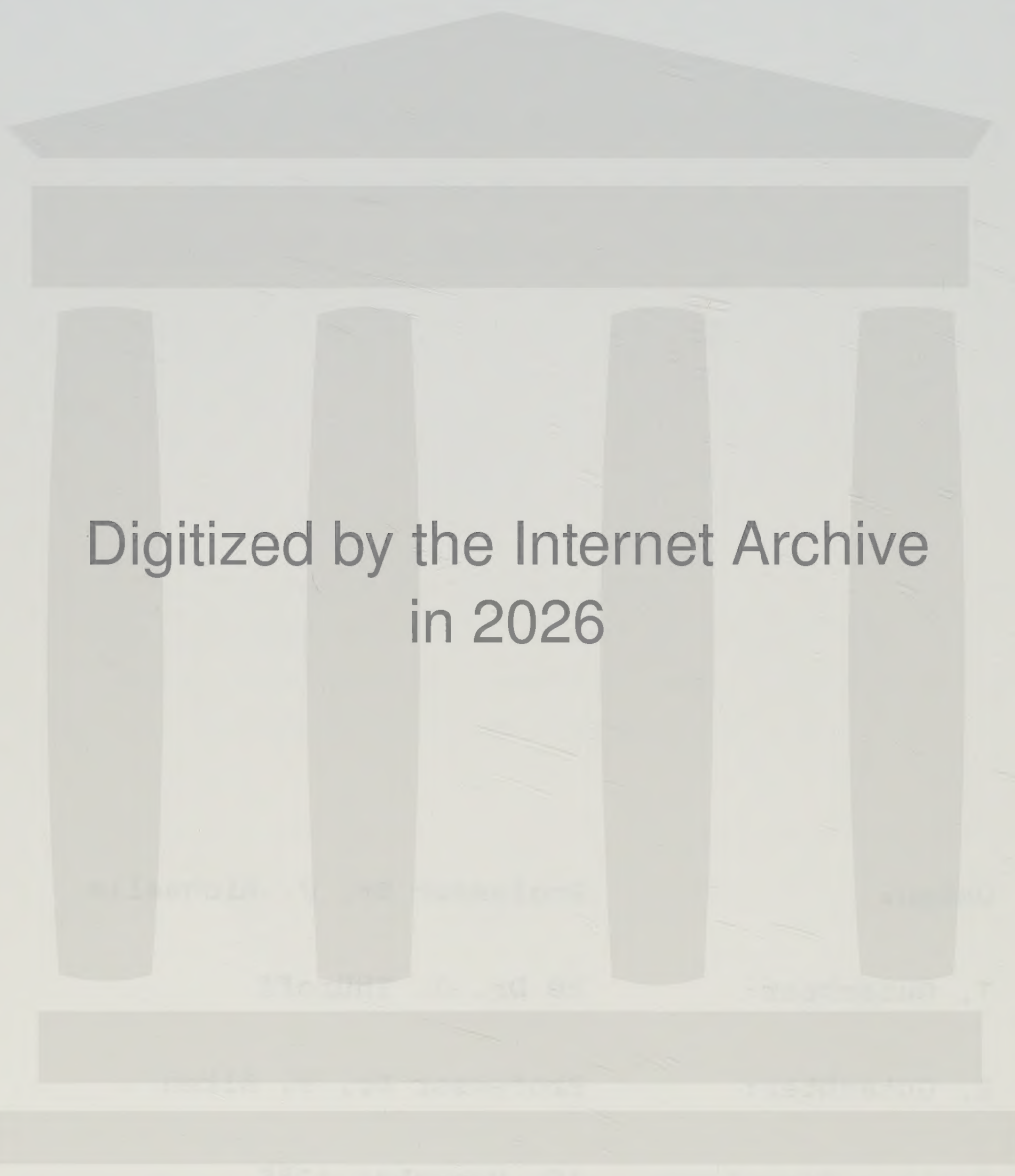
Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von

BEATE FRIES

aus Wiesbaden

Mainz, im Frühjahr 1985



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555001_0031

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1	EINLEITUNG	3
2	VORBEMERKUNGEN	8
2.1	Embryologie	8
2.2	Diuretika	11
2.2.1	Chlortalidon	11
2.2.2	Furosemid	12
3	METHODIK	14
3.1	Versuchstiere - Aufzucht, Behandlung	14
3.2	Histologische Aufarbeitung	15
3.3	Meßmethodik	16
3.3.1	Morphometrische Standardverfahren	16
3.3.1.1	Relative Verfahren	17
3.3.1.2	Absolute Verfahren	18
3.3.2	Morphometrische Anlage	19
3.3.3	"Videoplan"-Meßprogramm	20
3.3.3.1	Definition der Meßbedingungen	20
3.3.3.2	Durchführung der Messungen	21
3.3.3.3	Verarbeitung der gemessenen Werte	21
3.3.4	"Videoplan"-Auswertungsprogramm	22
3.3.4.1	"Videoplan"-Statistikprogramm	22
3.3.4.2	"Videoplan"-Verteilungsanalysen- programm	22
3.3.4.3	"Videoplan"-Korrekturprogramm	22
3.4	Morphometrische Messungen	23
3.4.1	Niere	23
3.4.1.1	Makroskopisch	23
3.4.1.2	Mikroskopisch	23
3.4.1.2.1	Gesamte Rindenfläche	24
3.4.1.2.2	Fläche der Rindenwachstumszone	24
3.4.1.2.3	Glomeruli	25
3.4.1.2.4	Proximale Tubuli	26
3.4.2	Ureter	27
3.4.2.1	Makroskopisch	27
3.4.2.2	Mikroskopisch	27
3.4.3	Harnblase	28

		Seite
3.5	Meßfehler	29
3.6	Statistik	30
4	ERGEBNISSE	31
4.1	Gewichtszunahme der Muttertiere	31
4.2	Geburtsgewichte der Neugeborenen	31
4.3	Niere	31
4.3.1	Makroskopisch	31
4.3.2	Mikroskopisch	35
4.3.2.1	Gesamte Rindenfläche	35
4.3.2.2	Rindenwachstumszone	35
4.3.2.3	Glomeruli	39
4.3.2.4	Proximale Tubuli	39
4.4	Ureter	44
4.4.1	Makroskopisch - Harnleiterlänge	44
4.4.2	Mikroskopisch	44
4.4.2.1	Radius	44
4.4.2.2	Muskeldicke	45
4.4.2.3	Urotheldicke	45
4.4.2.4	Kerne/Muskelfläche	48
4.4.2.5	Vergleich proximaler zu distaler Harnleiter	48
4.5	Harnblase	50
4.6	Harnblasen 6 Wochen alter Jungtiere	51
5	DISKUSSION	58
5.1	Diskussion der Methodik	58
5.2	Diskussion der Ergebnisse	60
5.3	Schlußfolgerungen	69
6	ZUSAMMENFASSUNG	71
7	TABELLARIUM	73
8	ABKÜRZUNGEN	108
9	LITERATURVERZEICHNIS	109

1 EINLEITUNG

Die Ätiologie angeborener Fehlbildungen am Harnwegssystem des Feten ist weitgehend ungeklärt. Durch experimentelle Untersuchungen wurden Erkenntnisse über die Entstehungsweise stauungsbedingter Veränderungen am Harntrakt durch Erzeugung einer infrarenalen Obstruktion gewonnen (2, 34, 40, 65, 72), ohne die Kausalität der spontanen Fehlbildung aufzuzeigen. Das Auftreten von Harnleiterdilatationen bei Brattlebord-Ratten mit angeborenem Diabetes insipidus führte in früheren Untersuchungen zu der Frage, ob die während der Gravidität verabreichte hohe Dosierung von Diuretika eine ähnliche Entwicklungsstörung beim Feten hervorrufen kann (34). Hierbei wurden Dilatationen der Ureteren gefunden, die als adaptive Reaktion auf eine durch Diuretika bedingte, erhöhte Urindurchflußrate beim Feten angesehen werden können. Neben der direkten Einwirkung der Diuretika durch transplazentaren Übertritt auf den Feten sind die Auswirkungen auf den mütterlichen Kreislauf und damit indirekt auf die Perfusion der Plazenta erheblich. Unter diesem Gesichtspunkt ist die Anwendung von Diuretika bei Prägestosen oder Hypertonie in der Schwangerschaft mit dem Hauptindikationsbereich der EPH-Gestose, der Prägestose, kardialer, renaler, hepatischer oder variköser Ödeme eingeschränkt worden (4, 19, 33, 36, 39, 55, 61).

Bevorzugte klinische Anwendung bei Gestosen fanden zwei Gruppen von Diuretika: zum einen die Gruppe der Benzothiadiazine und ihrer Analoga, zum anderen die Gruppe der stark wirksamen Schleifendiuretika (4, 13, 19, 36, 37).

Nebenwirkungen der Medikation sind zum einen durch Auswirkungen auf das Extrazellulärvolumen und den Elektrolythaushalt der Mutter zu erwarten (5, 24, 33). Zum anderen wird bei diaplazentarer Übertragung eine direkte fetale Diurese induziert. Hierdurch werden die komplexen Wechselwirkungen zwischen fetalem und mütterlichem Kreislauf

kompliziert. Bei Diuretika-Gabe in der Schwangerschaft zeigt sich eine Verminderung des Wassergehaltes des Feten, jedoch keine signifikante Abnahme der Gestosehäufigkeit und -schwere bei der Mutter (11, 45). Die fetale Urinproduktion korreliert mit dem Gestationsalter und ist schon im ersten Trimenon nachweisbar (43). Im letzten Trimenon reagiert die kindliche Niere funktionell wie die des Erwachsenen (25, 67, 79, 80).

Bei hohen Dosen an Diuretika kann eine rein funktionell durch die erhöhte Diurese bedingte Dilatation der Harnleiter auftreten, die aufgrund erhöhter Ausscheidung im Sinne eines Mißverhältnisses zwischen Urindurchflußrate und Transportkapazität der Harnwege angesehen wurde (34).

Da das ableitende Harnsystem eine Einheit darstellt, sind durch Volumenüberlastungen adaptive Veränderungen an Niere, Harnleiter und Harnblase denkbar. Diese sind unter Umständen abhängig vom Zeitpunkt und der Dauer der Gabe des Diuretikums.

Von histologisch untersuchten Harnstauungsnieren ist bekannt, daß es durch den erhöhten Druck zu einer Dilatation der Kelche und Verschmälerung des Parenchymsaums kommt (2, 32). Auch bei während der Gravidität erfolgter Diuretika-Therapie ist im Tierversuch eine Dilatation der Harnleiter festgestellt worden, die im Sinne einer funktionellen Obstruktion interpretiert wurde (34, 64).

Im Gegensatz zu den schweren Parenchymschädigungen der Niere bei Harnstauungsnieren aufgrund einer infrarenalen Obstruktion ist bei der Mehrzahl der Patienten mit primär obstruktivem Megaureter eine geringere Funktionseinschränkung der Niere bzw. Parenchymreduktion erkennbar. Inwieweit die festgestellte massive Dilatation der Ureteren bei diesen Patienten - in der Regel Kinder - Folge einer funktionellen Obstruktion durch die prävesikale

sogenannte "enge Strecke" ist oder ob es sich primär um eine Fehlentwicklung der Harnleiterwand handelt, ist nicht geklärt.

Die embryonale Niere zeigt kortikal eine innere Reifungszone und eine äußere Wachstumszone (53, 66, 75). Je größer das momentane Wachstum der Niere, um so breiter ist die Rindenwachstumszone. Für eine Bestimmung des Reifegrades kann man histomorphometrisch die relative Verteilung reifer und unreifer Glomeruli quantifizieren (58, 75). Dies bedeutet, je unreifer eine Niere, um so größer ist ihre Rindenwachstumszone und um so höher ist ihr relativer Anteil an unreifen Vorstufen von Glomeruli (53, 81).

In den Tubuli findet die Reabsorption von Wasser und Elektrolyten statt. Diese wird nach Verabreichung von Diuretika vermindert. Durch die vermehrte Durchflußrate resultieren erhöhte tubuläre und glomeruläre Drucke (17, 23). Die dabei auftretenden Veränderungen ähneln in mancher Hinsicht denen bei harnleiterligierten Nieren. Bei letzteren findet sich neben einer Dilatation eine gesteigerte mitotische Aktivität, sichtbar in einer Zellzahlvermehrung der Tubuli (2, 40, 65, 72).

Bekannt sind zudem Epithelschäden am proximalen Tubulus durch hohe Dosen von Furosemid, die sich postmortal durch weite Lichtungen auszeichnen (31).

Somit wären bei hochdosierter Diuretika-Gabe am proximalen Tubulus Zeichen einer Hyperplasie/Hypertrophie oder Dilatation denkbar.

Kaum untersucht sind fetale diuretikainduzierte Elektrolytstörungen, die eine ungenügende Induktion des metanephrogenen Gewebes mit nachfolgender unvollkommener Ausdifferenzierung der Nephrone zur Folge hätten. Für eine hypokaliämische Stoffwechsellaage wären diese denkbar und vergleichbar den Untersuchungen von CROCKER (12), der

festgestellt hat, daß Hypokaliämie beim Feten zu einer unvollständigen Aufzweigung der Ureterknospe mit folgender unvollkommener Ausdifferenzierung der Niere führt.

Am embryonalen Ureter ist eine Diuretika bedingte Volumen-Druck-Belastung mit folgender Dilatation denkbar (34). Diese Veränderungen sind denen bei Refluxureteren nicht unähnlich. Es wurde eine Hypertrophie der Muskulatur und eine Muskelzellvermehrung beschrieben (30).

Demgegenüber stehen Veränderungen bei primären Megaureteren. Dort kommt es zu einer Zunahme der Wanddicke und des Bindegewebes trotz Muskelzellhypoplasie (30). Schon normalerweise zeigt der Ureter eine nach distal zunehmende Verminderung des Gesamt- sowie des Lumendurchmessers (74). Damit geht die Abnahme der Muskel- und Epitheldicke einher (74).

Während beim obstruktiven Megaureter die Veränderungen proximal der Engstelle entstehen, sind sie bei funktioneller Obstruktion, im Sinne eines Mißverhältnisses zwischen Durchfluß und Transportkapazität, vom proximalen Drittel ausgehend postuliert worden - jedoch sind deutliche Unterschiede gefunden worden (34).

Es stellt sich die Frage, ob eine erhöhte Druck-Volumen-Belastung mit einer adaptativen Reaktion im weiteren Verlauf zu einer Schädigung der Harnleiterwand mit Atrophie führt, wie sie bei kongenitalen Megaureteren mit dekompensierter kollagener Degeneration vorkommt (15, 16).

Auch bei der Harnblase ist die Reaktion auf erhöhten Urindurchfluß und Volumenbelastung zu überprüfen. Die histomorphometrische Quantifizierung der Zellzahl oder ihrer Größe ermöglicht Rückschlüsse auf hyperplastische oder hypertrophe Veränderungen von Muskelzellen

in der Harnleiterwand oder der Blase und erlaubt somit die Beurteilung möglicher reaktiver Auswirkungen der erhöhten intrauterinen Diurese.

Ziel der Untersuchungen

Zusammenfassend muß man feststellen, daß über Veränderungen am ableitenden Harnwegssystem praktisch ausschließlich Untersuchungen mit mechanischer Obstruktion durch Harnleiterligatur durchgeführt worden sind. Daraus resultiert ein sekundärer Megaureter mit Harnstauungsniere. Demgegenüber steht das ätiologisch eigenständige Bild des primär obstruktiven Megaureters mit geringer Funktionseinschränkung der Niere.

Die durchgeführten histomorphometrischen Untersuchungen an Niere, Harnleiter und Blase des Feten sollen klären, ob bei funktioneller Obstruktion durch hochdosierte Diuretika-Gaben histomorphometrisch vergleichbare Veränderungen wie beim primär obstruktiven Megaureter zu finden sind. Zusätzlich soll mit der durchgeführten Untersuchungstechnik festgestellt werden, ob die auftretenden Veränderungen als funktionell adaptative, toxische oder teratologische Schädigungsfolge aufzufassen sind und ob diese Frage mittels der quantifizierten, morphometrischen Untersuchungstechnik beantwortet werden kann.

2 VORBEMERKUNGEN

2.1 Embryologie

Die Entwicklung der Niere und des harnableitenden Systems erfolgt aus Teilen des embryonalen Mesoderms. Der Ursprung der Vorniere tritt beim Menschen in der 3. Embryonalwoche im intermediären Mesoderm in Höhe der Hals- und oberen Brustwirbelsäule auf (50, 52). Dort entwickeln sich sieben Urnierenkanälchen-Paare sowie im dorsalen Teil der Vornierengang (52). Dieser verbindet sich mit den Vornierenkanälchen und wächst kaudalwärts in die Kloake ein (50, 52).

Ab der 4. Embryonalwoche bilden sich im intermediären Mesoderm die Urnierenkanälchen (50, 52, 81). Diese verschmelzen mit dem Urnierengang (Wolff'-Gang).

Parallel zum nach kaudal fortschreitenden Wachstum der Urnierenkanälchen degenerieren deren kraniale Anteile (52, 81). Beim Mann wandelt sich einige Urnientubuli in die Ductuli efferentes, bei der Frau in das Epoophoron (52; 81). Der Wolff'-Gang wird beim Mann zum Ductus deferens, bei der Frau degeneriert er (52).

Während der Rückbildung der Urniere entsteht die Nachniere als endgültige Niere. Diese setzt sich aus dem Nachnierengang oder primären Ureter und dem metanephrogenen Gewebe aus dem kaudalen Teil des intermediären Mesoderms zusammen (46, 47, 50, 52). In der 4. Embryonalwoche sproßt vom Wolff'-Gang, kurz vor dessen Einmündung in den Sinus urogenitalis, in Höhe des 4. Lendenwirbels die paarige Ureterknospe aus. Sie wächst nach dorsokranial und erweitert sich am kranialen Ende zum primären Nierenbecken, das sich in die kranialen und kaudalen primären Kelche aufteilt (46, 47, 50, 52). Durch dichotomische Teilung bilden sich aus den Spitzen der sekundären Kelche die Sammelrohre (46, 47, 52, 57).

An der den Sammelrohren gegenüberliegenden Seite des metanephrogenen Gewebes entstehen mesodermale Zellhaufen, die den Sammelrohrampullen kappenartig aufsitzen (46, 52, 53, 75, 81). Aus diesen Zellhaufen entwickeln sich die Nierenbläschen, die sich zu primitiven Harnkanälchen umwandeln (46, 52, 53, 58, 75, 81).

Währenddessen flachen sich die Ampullen ab und verzweigen sich zu bogenförmigen Sammelrohren. Diese verschmelzen mit den Nierenbläschen zum Nephron (52, 58). Zusätzlich sproßt von jedem Sammelrohr eine Ampulle nächster Ordnung aus und verbindet sich mit einem weiteren Nierenbläschen (52, 58, 81).

Am Kopfteil des primitiven Harnkanälchens entsteht eine Einbuchtung, die zu einem Sinus wird. Diese Bucht ist der Ort, wo sich der spätere Glomerulus befinden wird (46, 52, 53, 58, 75, 81). Dort siedeln sich mesenchymale Zellen an (58). Hierauf entwickelt sich um den S-förmigen Tubulus eine Basalmembran, die die Mesenchymzellen von den Tubuluszellen trennt. Diese Basalmembran wird später die Glomeruluskapillarasalmembran bilden (52, 53, 58, 75, 81). Die im Sinus gelegenen Mesenchymzellen differenzieren sich zu Endothelzellen, die Kapillaren umgeben, und in Mesangiumzellen, die in den Stielen zwischen den Kapillaren liegen (58, 81). Die Mesenchymzellen unter der zukünftigen Glomerulusbasalmembran wandeln sich zu Endothelzellen um, flachen ab und verbinden sich untereinander (52, 53, 58, 75, 81). Andere beginnen sich in glatte Muskelzellen für den afferenten und efferenten Teil der Glomerulusarteriole zu differenzieren (52, 58). Am viszeralen Glomerulusepithel entstehen Podozyten (52, 58).

Bis zu diesem Zeitpunkt (ca. 8. Embryonalwoche) sind alle späteren Strukturteile des Glomerulus ausgebildet und müssen nur noch fertig ausreifen. Dazu wird das Endothel gefenstert, die Basalmembran verdickt, es bil-

den sich Trabekel und Fußfortsätze aus, und die Mesenchymzellen wandeln sich zu Mesangiumzellen, um die sich mesangiale Matrix sammelt (52, 58).

Die Nierentubuli differenzieren sich unter weiterem Längenwachstum in einen proximalen Tubulus contortus, die Henle'-Schleife und den distalen Tubulus contortus (52, 58, 81).

Ungefähr ab dem 3. Embryonalmonat sind in der Niere Glomeruli aller Entwicklungsstadien zu finden. Dabei gehen Wachstum und Reifung der Niere vom Mark zur Rinde gerichtet vorwärts (52, 58, 81).

Somit läßt sich die Niere nach den Stadien der Glomerulusreife in verschiedene Zonen aufteilen. Die relative Verteilung der Glomerulistadien kann zur Reifegradbestimmung verwendet werden (75).

Folgende Reifestadien der Glomeruli können unterschieden werden:

- Stadium I - Mesenchymzellmasse im Sinus des Tubulus mit oder ohne Anlage der Bowman'-Kapsel (s. Abb. 3);
- Stadium II - Bowman'-Raum ist gut zu erkennen, der Gefäßbaum der Glomeruli ist teilweise ausgereift (s. Abb. 4a);
- Stadium III - der Gefäßbaum ist voll ausgebildet und ausgereift (s. Abb. 4b)

(58, 75).

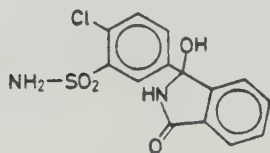
Lichtmikroskopisch zeigt die fetale Nierenrinde eine äußere mit PAS stärker anfärbbare Zone, die direkt unter der Kapsel gelegen ist, neben einer inneren schwächer gefärbten breiteren Zone (s. Abb. 2 a-d) (9, 66, 75). Die äußere Zone entspricht dem Teil der Rinde, in

dem die Nephronbildung und somit das Wachstum der Niere stattfinden; wohingegen im marknahen Teil die Glomerulus- und Tubulusreifung erfolgten (75).

2.2 Diuretika

Da sich zwei Diuretika mit ähnlichem Angriffspunkt in ihrer Wirkungsweise ergänzen bzw. addieren können (21), wurde zum Erreichen einer maximalen Diurese die Kombination mit Chlortalidon und Furosemid gewählt.

2.2.1 Chlortalidon (Hygroton^R, Ciba-Geigy GmbH)



1-Oxo-3-(3'-sulfamoyl-4'-chlorphenyl)-3-hydroxyisoindolin

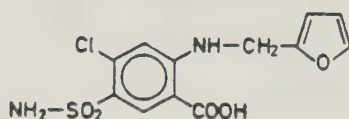
Chlortalidon ist ein lang wirkendes Sulfonamid-Derivat und hat einen den Benzothiadiazinen analogen Wirkungsmechanismus (21). Es wird bei peroraler Gabe praktisch vollständig resorbiert und zeigt dabei seinen Wirkungsbeginn nach 2 und sein Wirkungsmaximum nach 4 Stunden (45). Die durchschnittliche Halbwertszeit liegt bei peroraler Gabe bei ca. 45 Stunden, bei intravenöser Gabe bei ca. 37 Stunden (20, 60). Die Ausscheidung erfolgt bei parenteraler Gabe zu zwei Dritteln über die Niere, bei oraler Gabe zu knapp 50 Prozent (20). Dort wird es glomerulär filtriert und im proximalen Tubulus sezerniert. Der jeweilige Rest wird teils metabolisiert, teils unverändert biliär sezerniert (20).

Chlortalidon hemmt die Cl^- -Resorption im distalen Tubulus und führt über eine Karboanhydrase-Inhibition zu einer vermehrten Wasserausscheidung (8, 35). Die Kaliurese folgt hierauf sekundär passiv (8, 35). Daneben kommt es zu einer Inhibition der Na^+ - K^+ -ATP'ase, der Glykolyse sowie der Energieversorgung für den aktiven Transport (35, 41). Bei hohen Dosen tritt zudem eine Hemmung der Na^+ -Rückresorption im proximalen Tubulus auf (8, 41).

An Nebenwirkungen zeigt Chlortalidon eine durch seine verstärkte Ausscheidung bedingte Hypokaliämie, Hyponaträmie, Hypochlorämie sowie eine metabolische Alkalose (8, 41).

Chlortalidon wird über die Plazenta in das fetale Gewebe ausgeschieden (7). Beim Feten besteht die Gefahr von Wasser- und Elektrolytstörungen sowie plazentarer Minderperfusion (1, 29). Bei Gabe im letzten Trimenon wurden vereinzelt Thrombocytopenien beobachtet (29, 42, 61). Jedoch konnte bis heute noch keine teratogene Wirkung nachgewiesen werden (22).

2.2.2 Furosemid (Lasix^R, Hoechst AG)



4-Chloro-N-(2-furylmethyl)-5-sulfamoyl-L-proline

Furosemid ist ein schnell wirksames Schleifendiuretikum (21). Es wird nach oraler Gabe zu 70 Prozent resorbiert und erreicht sein Wirkungsmaximum 30 bis 60 Minuten nach Wirkungseintritt (38, 59). Letzterer variiert zwischen sofortigem Eintritt bei intravenöser Gabe

und 30 bis 60 Minuten bei peroraler Gabe (59). Die Wirkungsdauer liegt zwischen 2 bis 3 Stunden bei parenteraler Gabe und 6 Stunden bei oraler Verabreichung (56, 59). Die durchschnittliche Halbwertszeit beträgt 9 bis 10 Stunden (56). Die Ausscheidung erfolgt zu zwei Dritteln über die Niere, der Rest wird nach teilweiser Metabolisierung biliär sezerniert (38, 59). In der Niere wird Furosemid glomerulär filtriert und zusätzlich im proximalen Tubulus sezerniert (21, 38, 56, 59).

Furosemid inhibiert die aktive Cl^- -Reabsorption in der Henle'-Schleife (35, 44). Bei niedrigeren Dosen wird zunächst die Na^+ -Reabsorption proximal gehemmt, erst bei höheren Dosen folgt die Inhibition der distalen Na^+ -Reabsorption. Zudem wird die Ausscheidung von K^+ passiv erhöht (8, 35, 44). Der molekulare Wirkungsmechanismus besteht in Hemmung der Na^+ - K^+ -ATP'ase, des cAMP sowie der Glykolyse (35, 44).

An Nebenwirkungen zeigt Furosemid Elektrolytstörungen wie Hypokaliämie, Hyponaträmie, Hypochlorämie und Dehydratation (1, 21). Außerdem kann es zu einer Erhöhung des Blutharnstoffs und Kreatinins kommen (1, 21). Daneben besteht die Gefahr der verminderten Glukosetoleranz mit Hyperglykämie und Glukosurie (1).

Furosemid ist voll plazentagängig (6). Beim Feten besteht die Gefahr von Elektrolytstörungen (29, 42, 61). Mißbildungen sind beschrieben worden (1).

Furosemid wirkt in hohen Dosen direkt epitheltoxisch (31). Infolge Wasser- und Elektrolytverlustes kommt es zu einer tubulären Zellschädigung mit folgender Nekrose und Resorptionsinsuffizienz (31). Ausdruck davon sind postmortal weite Tubuluslichtungen. Reparativ erfolgt eine Hyperplasie im Sinne von Kernzahlvermehrungen der Tubuluswand.

3 METHODIK

3.1 Versuchstiere - Aufzucht, Behandlung

Als Versuchstiere wurden 41 weibliche, durchschnittlich 200 g schwere Wistar-Ratten genommen, die in vier Gruppen aufgeteilt wurden. Mit Beginn der Schwangerschaft wurde folgende Behandlung durchgeführt:

Gruppe 1 - Behandlung vom 01. bis 21. Tag p.c.
(d.h. bis zum Ende der Gravidität),

Gruppe 2 - Behandlung vom 01. bis 10. Tag p.c.,

Gruppe 3 - Behandlung vom 10. bis 21. Tag p.c.,

Gruppe K - Behandlung mit Vehikel (0,02 n NaOH)
Über die gesamte Gravidität.

Die Tiere der Gruppen 1 bis 3 bekamen während der oben aufgeführten Behandlungszeiten je

100 mg/kg KG Chlortalidon und
40 mg/kg KG Furosemid,

gelöst in 2 ml n/10 NaOH-Lösung oral mit Schlundsonde 1x/die. Die Tiere der Kontrollgruppe erhielten die entsprechende Menge an 0,02 n NaOH-Lösung als Vehikel. Alle Tiere wurden mit einer Standard-Rattendiät (Altromin^R-Pellets 1314) und Ringerlösung ad libitum ernährt.

Bei den Muttertieren wurde zu Beginn der Gravidität und während der Gravidität wöchentlich das Gewicht bestimmt (s. Tab. 1). Postpartal wurden alle Jungtiere gewogen (s. Tab. 2). Ihr durchschnittliches Geburtsgewicht lag bei 5,0 g.

Innerhalb der ersten 24 Lebensstunden, d.h. nach der ersten Säugung, wurden von 20 von 41 Würfen nach dem Zufallsprinzip randomisiert je 1 weibliches und 1 männliches Jungtier zur weiteren Untersuchung entnommen. Die verbleibenden Jungtiere wurden großgezogen.

In Chloroform-Narkose wurde ein Medianschnitt durchgeführt, transperitoneal beide Nieren aufgesucht und mit 4 %iger Formalinlösung zur besseren Fixation der Tubuli in vivo beträufelt. Zuvor wurde vorsorglich aus der rechten Niere ein kleines Parenchymexcisat von ca. 1 mm Kantenlänge herausgeschnitten, das in Glutaraldehyd fixiert und später in EPON eingebettet wurde. Hierauf wurden die Tiere nach subdiaphragmalem Abtrennen des Oberkörpers in 4 %iger Formalinlösung unter Belassung der dorsalen Bauchwand durchfixiert.

Nach der Fixation wurden Niere, Ureter und Harnblase en bloc auf einem kleinen verbleibenden Teil des Rückens präpariert. Dieses Präparat wurde auf Millimeterpapier fotografiert (s. Abb. 1 a-d). Mit der Schublehre wurde an diesem Präparat die Größe der Niere in drei Ebenen bestimmt (s. Tab. 3).

3.2 Histologische Aufarbeitung

Nach Entwässerung in aufsteigender Alkoholreihe wurden die Tiere in Paraffin eingebettet. Von den Paraffinblöckchen wurden standardisiert alle 750 μm Serienquerschnitte senkrecht zur Medianebene von 5 μm Dicke mit einem Schlittenmikrotom (Reichert-Jung Hn 40) angefertigt. Die histologischen Präparate wurden mit periodic acid Schiff's reaction (PAS-Reaktion nach McManus) zur Darstellung der Basalmembran und der Kerne gefärbt (10).

3.3 Meßmethodik

3.3.1 Morphometrische Standardverfahren

Um Veränderungen des harnableitenden Systems erfassen zu können, müssen diese quantifiziert werden. Dazu bietet sich zum einen das Verfahren der morphometrischen Strukturanalyse an. Dies ist eine maßstabgerechte Darstellung von Strukturen (57), die vergleichend morphometrisch quantifiziert werden können, und erfolgt durch Vermessung von Gewebeteilen auf Objektträgern oder Fotografien.

Die Stereologie ermöglicht die Extrapolation von zwei- zu dreidimensionalen Parametern unter Verwendung geometrischer und mathematischer Methoden. Hierbei werden dreidimensionale Parameter aus Zufallsschnitten oder -projektionen errechnet (57, 78).

Grundlage aller metrischen Untersuchungen an biologischen Strukturen ist die Erhaltung der intravitalen Struktur. Dazu muß in den durchgeführten Versuchen die Niere schnell durchfixiert werden, um Zellschäden und Strukturveränderungen zu vermeiden (57). Zudem müssen physiologische Blutdrucke und Puffer- sowie Fixationsmittelkonzentrationen verwendet werden, um die Ultrastruktur der Niere zu bewahren (49).

Bei Herstellung von histologischen Schnitten wird die Einheit des Gewebes zerstört und aus einer dreidimensionalen Form in eine zweidimensionale überführt. Ist der histologische Schnitt dünn genug, so können aus der 2. Dimension Rückschlüsse auf die Struktur erfolgen (ca. 5 μm) (49). Die Schnitte müssen so dünn angefertigt werden, daß die Schnittdicke ein Viertel des Äquivalentdurchmessers (= Durchmesser einer der vermessenen Struktur volumengleichen Kugel) unterschreitet (10). Auf

diese Weise wird vermieden, durch die Tiefenschärfe des Objektivs Querschnitte von Strukturen in verschiedenen Beobachtungshöhen zu vermessen (10).

Zudem müssen bei statistisch auszuwertenden morphometrischen Messungen einige Grundvoraussetzungen erfüllt sein:

- Die verschiedenen zu vermessenden Strukturen müssen eindeutig voneinander abgrenzbar sein;
- die vermessene Stichprobe muß für die Gesamtheit repräsentativ sein;
- der Umfang der Stichprobe muß groß genug sein, um statistisch relevante Ergebnisse zu gewähren (57, 77).

Zur morphometrischen Analyse gibt es folgende Verfahren:

3.3.1.1 Relative Verfahren

Bei den relativen Verfahren handelt es sich um eine Meßmethode, die relative Verteilungen wiedergibt (Angabe in Prozent).

Prozentuales Auszählen

Bei diesem erfolgt eine relative Auszählung durch Differenzierung von Gewebeteilen (z.B. Glomerulireifegrade). Für exakte Angaben müssen mindestens 300 Objekte differenziert werden (10).

Punktzählverfahren

Das Punktzählverfahren dient der Ermittlung relativer Flächenverteilungen sowie der Bestimmung von Volumenprozenten, da sich Flächeneinheiten zueinander so verhalten wie ihre Volumina (Prinzip von DELESSE (51)). Die Häu-

figkeit einer bestimmten Struktur in einem Gewebe kann aus Schnitten geschätzt werden. So ist die Anzahl der gezählten Struktur in einer bestimmten Fläche eines Gewebestückes proportional zu ihrer Verteilung im Gesamtvolumen (76). Das Volumen des Präparates muß dabei entweder bestimmt oder berechnet werden. Für eine bestimmte Oberfläche kann deren Fläche vermessen werden (10).

3.3.1.2 Absolute Verfahren

Die absoluten Verfahren setzen Gewebemessungen in absoluten Größen voraus (z.B. μm , μm^2 , μm^3).

Längenmessung

Zur Längenvermessung wird die Länge der zu vermessenden Struktur nach Eichung mit einem feststehenden Maßstab abgefahren und berechnet. Man erhält dabei nach Eichung absolute Zahlen.

Flächenmessung (Planimetrie)

Nach Eichung mit einem Objektmikrometer wird die zu vermessende Fläche genau entlang ihrer Begrenzung abgefahren. Durch Mehrfachumfahren und Mittelwertbildung kann man Nachzeichenfehler vermindern. Auch hier erhält man absolute Zahlen.

Volumenmessung

Die Volumenmessung geschieht durch Flächenmessung in Schnittebenen und der rechnerischen Kalkulation auf den Volumenanteil (76). Für die Ermittlung von Größenunterschieden müssen die Ergebnisse mit statistischen Standardverfahren überprüft werden.

3.3.2 Morphometrische Anlage

Die morphometrischen Untersuchungen wurden mit einem bifokalen Mikroskop (Carl Zeiss, Oberkochen, Typ 4 648 924), das mit einem Zeichentubus (Carl Zeiss, Oberkochen, Typ 474 620-9 900) versehen war, durchgeführt. Durch den Tubus wurde ein leuchtender Cursor oder Auswertestift in das Blickfeld eingeblendet, mit dem auf einem Auswertetablett (Magnetostriktion) die histologischen Strukturen durch Umfahren oder Antippen ausgemessen wurden. Hierzu wurde ein Meßokular mit quadratischem Meßfeld benutzt.

Das Auswertetablett beruhte auf dem Magnetostriktionsprinzip. Meßtablett und Cursor waren an ein Computersystem angeschlossen, das die Koordinatenwerte weiterverarbeitete. Benutzt wurde der halbautomatische Computer "Videoplan" (Firma Kontron Meßgeräte MBH, München), der speziell zur morphometrischen Analyse entwickelt worden war.

Mit ihm konnten gleichzeitig bis zu 16 geometrische Parameter aus maximal 20 Kanälen gespeichert werden. Im Computer integriert waren zwei "floppy-disk"-Laufwerke, eines für die Programm-, das andere für die Speicherdiskette. Verwendung fanden one-sided Disketten mit Single density und einer Kapazität von 140 KBytes (Flexy disk, BASF).

Zum Computer gehörte neben dem Auswertetablett ein Videomonitor, ein Printer-Plotter (Typ T 80) sowie eine Tastatur.

3.3.3 "Videoplan"-Meßprogramm

Die Untersuchungen wurden mit der von der Firma Kontron speziell für den Computer "Videoplan" entwickelten kommerziellen software durchgeführt. Die Arbeitsweise des "Videoplan"-Meßprogramms war in drei aufeinanderfolgende Schritte aufgegliedert:

3.3.3.1 Definition der Meßbedingungen

Nach Einlesen des Standardmeßprogrammes konnten im Bildschirmmenuefeld folgende Parameter gewählt werden:

Geometrische Parameter

Diese wurden ermittelt durch einmaliges Umfahren der Struktur.

Anwendung fanden

- Fläche,
- Umfang,
- maximaler Durchmesser,
- Flächendifferenz.

Lineare Parameter

Dies sind diejenigen geometrischen Größen, die nicht durch Umfahren bestimmt werden konnten.

Zur Anwendung kamen

- Länge,
- Punkte pro Fläche (Punktzählverfahren).

Externe Parameter

Bei Messungen ohne Verwendung des Meßtablets, z.B. bei der Vermessung der makroskopischen Nierengröße mittels Schublehre, wurden die Werte in den Computer als externe Parameter eingespeichert.

Skalierung

Nach Auswahl der zu vermessenden Parameter wurden die Größenverhältnisse der zu vermessenden Strukturen angegeben. Dabei wurde eine Längeneinheit festgesetzt (z.B. $1 \mu \cong 10\,000$ facher Vergrößerung)

Für die Eichung wurde das zur Messung verwendete Meßokular gegen ein Objektmikrometer ausgetauscht. Damit wurde im Gesichtsfeld eine Skala mit Maßeinheiten (μm) sichtbar. Durch Antippen der beiden Endpunkte auf dem Meßtablett konnte somit die Eichung in der gewünschten Einheit erfolgen.

Neben den Größenverhältnissen wurden mit dem Skalierungsprogramm noch die maximale Anzahl von aktiven Kanälen (maximal 20, minimal 2), das automatische Ausdrucken des letztgemessenen Wertes und die Fenstergröße festgelegt.

Hierzu wird der Startpunkt der Messung gespeichert. Erreicht der Auswertestift innerhalb des Fensters den Ausgangspunkt, so wird die Messung automatisch beendet. Als Fenstergröße wurde für alle Messungen ein Wert von 1 mm, bezogen auf die Größe des Meßtablets, genommen.

3.3.3.2 Durchführung der Messungen

Nach Bestimmung der pro Untersuchung zu vermessenden Parameter wurde zunächst bei jedem weiteren Präparat eine Eichung durchgeführt. Anschließend wurden die entsprechenden Messungen vorgenommen.

3.3.3.3 Verarbeitung der gemessenen Werte

Nach jeder vollständigen Messung konnte man sich entweder alle Einzelwerte oder den Summenwert samt Mittelwert und Standardabweichung darstellen und ausdrucken lassen. Hierauf wurden die Ergebnisse abgespeichert. Dazu bekam jedes Tier pro Untersuchung eine zwölfstellige Identifikationsnummer.

3.3.4 "Videoplan"-Auswertungsprogramm

Zur Auswertung der mit dem "Videoplan"-Meßprogramm archivierten Meßergebnisse standen folgende weitere "Videoplan"-Grundprogramme zur Verfügung:

3.3.4.1 "Videoplan"-Statistikprogramm

Das "Videoplan"-Statistikprogramm diente zur statistischen Analyse der einzelnen Parameterresultate. Hier wurden die Daten zu Gruppen zusammengefaßt und statistisch ausgewertet (Basisstatistik; spezielle Testverfahren wie die Korrelation zweier Stichproben, U-Test, T-Test).

3.3.4.2 "Videoplan"-Verteilungsanalysenprogramm

Mit diesem Klassierungsprogramm konnte neben einer statistischen Analyse eine gleichzeitige grafische Darstellung der gespeicherten Werte durchgeführt werden.

3.3.4.3 "Videoplan"-Korrekturprogramm

Fehlerhaft eingespeicherte Werte konnten mit Hilfe des Korrekturprogrammes gelöscht und anschließend korrigiert eingegeben werden. Zudem wurde mit diesem Programm die sogenannte "Parameterarithmetik" durchgeführt. Dabei wurden beliebige mathematische Operationen ausgeführt, so daß beliebige Formeln erzeugt werden konnten.

3.4 Morphometrische Messungen

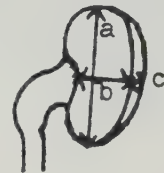
Unter Benutzung des "Videoplan"-Meßprogrammes wurden zunächst alle Einzelmessungen durchgeführt. Anschließend wurden zusätzliche Berechnungen mit der "Parameterarithmetik" des "Videoplan"-Korrekturprogrammes sowie die statistischen Auswertungen mit dem "Videoplan"-Statistikprogramm vorgenommen.

3.4.1 Niere

3.4.1.1 Makroskopisch (s. Tab. 3)

Mit Hilfe einer Schublehre wurde die unverletzte linke Niere in drei Ebenen vermessen:

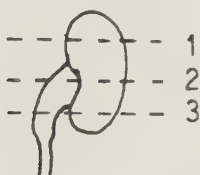
- a) kranio-kaudaler Durchmesser,
- b) medio-lateraler Durchmesser,
- c) dorso-ventraler Durchmesser.



Zur Verifizierung der Ergebnisse wurden alle Messungen dreifach ausgeführt und anschließend ein Mittelwert pro Niere gebildet. Alle drei pro Niere mit der Schublehre ermittelten Werte wurden als externe Parameter über Tastatur direkt in den Computer eingegeben und gespeichert.

3.4.1.2 Mikroskopisch

Von jeder Niere wurden insgesamt drei Schnitte zur histologisch-morphometrischen Auswertung ausgewählt. Je ein Schnitt stammte aus dem oberen Nierenpol, einer aus der Mitte der Niere und einer aus dem unteren Nierenpol.



- 1 - oberer Nierenpol
- 2 - Nierenmitte
- 3 - unterer Nierenpol

An diesen drei Schnitten wurden bei unterschiedlichen Vergrößerungen alle Vermessungen vorgenommen und pro Niere ein Mittelwert errechnet. Zur Vermeidung eines Seiteneffektes wurden nur Präparate der linken Niere verwendet.

3.4.1.2.1 Gesamte Rindenfläche (s. Tab. 4)

Bei 40facher Vergrößerung wurde zum einen die gesamte Nierenfläche, zum anderen entlang der Rinden-Mark-Grenze die Markfläche vermessen. Aus der Differenz der beiden Flächen wurde die Rindenfläche berechnet. Die Grenze von Rinde zu Mark wird mikroskopisch anhand der nur im Mark befindlichen Sammelrohre gezogen. Die Bestimmung der gesamten Nierenschnittfläche geschah durch Umfahren der Nierenkapsel (s. Abb. 2).

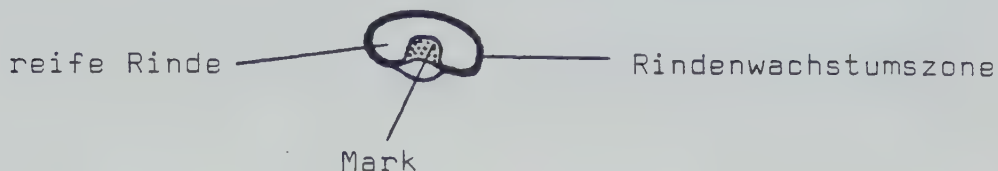


3.4.1.2.2 Fläche der Rindenwachstumszone (s. Tab. 5)

Nieren neugeborener Ratten besitzen im Cortex bei PAS-Färbung eine stärker angefärbte Zone. Dieser Teil der Rinde entspricht der Wachstumszone (9, 66) (s. Abb. 2 und Abb. 3).

Um die unterschiedliche Wachstumstendenz aufzuzeigen bzw. den unterschiedlichen Reifegrad der Nieren zu dokumentieren, wurde diese Zone vermessen. Dazu wurde bei 40facher Vergrößerung zunächst die gesamte Nierenschnittfläche, anschließend die Niere an der Grenze von Rindenwachstumszone zu reifer Rinde umfahren.

Hieraus wurde die Differenzfläche, d.h. die Fläche der Rindenwachstumszone gebildet.



3.4.1.2.3 Glomeruli (s. Tab. 6)

Die Glomeruli der wachsenden Niere kann man in drei Reifegrade einteilen:

- reife Glomeruli - Der Gefäßbaum ist voll ausgebildet (s. Abb. 4a);
- unreife Glomeruli - der Gefäßbaum ist teilweise ausgebildet, es sind noch unreife Zellen vorhanden (s. Abb. 4b);
- embryonale Glomeruli - es ist kein Gefäßbaum zu erkennen, es sind nur unreife Zellen vorhanden (s. Abb. 3).

(58, 75).

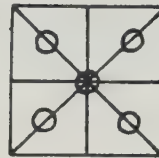
Während sich reife und unreife Glomeruli in der normalen Nierenrinde befinden, sieht man embryonale Glomeruli nur in der Rindenwachstumszone.

Zur Reifebestimmung ist der Differenzierungsgrad der Glomeruli von Bedeutung. Da sich die in der Rindenwachstumszone befindenden Glomeruli lichtmikroskopisch ungenügend von den sie umgebenden aussprossenden proximalen Tubuli abgrenzen lassen (s. Abb. 3), wurden die embryonalen Glomeruli nicht ausgezählt. Stattdessen erfolgte die oben besprochene Vermessung der Rindenwachstumszone.

Bei 400facher Vergrößerung wurde vorab die Gesamtzahl an unreifen und reifen Glomeruli, d.h. deren Flächen-dichte bestimmt. Darauf wurden die unreifen Glomeruli pro Schnitt gezählt sowie daraus die Differenz der reifen Glomeruli gebildet. Zur Verdeutlichung der Größen-verhältnisse wurden die Absolutzahlen in Relativzahlen umgerechnet (s. Tab. 6c)

3.4.1.2.4 Proximale Tubuli (s. Tab. 7)

Bei 400facher Vergrößerung wurde je ein Gesichtsfeld im dorsalen, ventralen und lateralen Teil der Nierenrinde aufgesucht. Das Gesichtsfeld wurde quadratisch gevier-telt. Der in der Mitte jedes Viertels gelegene sowie der in Mitte der Viertel gelegene Tubulus wurden ohne Berück-sichtigung des Reifegrades vermessen.

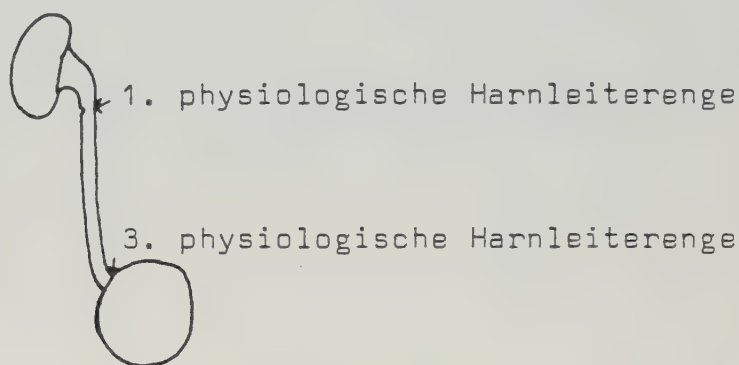


Bei 1250facher Vergrößerung wurde als erstes die Gesamt-fläche des Tubulus durch Umfahren der äußeren Basalmem-bran bestimmt. Anschließend erfolgte die Umfahrung der Lumenfläche. Aus der Differenz von Gesamtfläche zu Tu-buluslumenfläche konnte die Fläche des Wandausschnittes berechnet werden. Hierauf wurde die Zellzählung durch Kernzählung und Umrechnung auf Kernzahl pro Tubulusge-webefläche durchgeführt (s. Abb. 5).

3.4.2 Ureter

3.4.2.1 Makroskopisch (s. Tab. 8)

Mit dem Projiziergerät "Prado Universal" (Ernst Leitz GmbH, Wetzlar, Typ 31 047 500) wurden die von den Formalinpräparaten hergestellten Diapositive wiedergegeben (s. Abb. 1). Nach Auflegen des Meßtablettes auf die Projektionsfläche wurde das Bild im Auswertetablett sichtbar, so daß der Ureter linear längenvermessen werden konnte. Dazu wurde der Ureter ab der ersten physiologischen Enge, d.h. ab dem Abgang aus dem Nierenbecken bis zur Einmündung in die Blase vermessen.



3.4.2.2 Mikroskopisch (s. Tab. 9)

Histopathologisch wurde der Ureter nicht mit dem vorne beschriebenen "Videoplan"-Meßprogramm vermessen. Vielmehr wurde hierzu ein speziell für die Harnleitermorphometrie entwickeltes "Basic"-Meßprogramm benutzt, das den Vorteil bot, den Harnleiter zeitsparend durch komplette Einzelmessungen zu vermessen.

Pro Harnleiter wurden insgesamt 6 äquidistante Schnitte ausgewertet (alle 750 μm 1 Schnitt).

Je nach dem Durchmesser des Harnleiters wurden bei 250- oder 400facher Vergrößerung der Radius, die Muskeldicke und die Urotheldicke bestimmt. Dazu wurde folgendes Verfahren benutzt:

Durch Umfahren der äußeren Muskelschicht wurde zum einen der Gesamtradius bestimmt. Zum anderen wurde die Wanddicke der Muskulatur nach Subtraktion des Radius an der Grenze von Muskulatur zu Urothel nach der Kreisformel errechnet. Zusätzlich wurde die Wanddicke des Urothels durch die Differenz der Radien von Muskulatur zu Urothel und Radius des Lumens gebildet. Anschließend wurde bei 1250facher Vergrößerung am gesamten Ureter eine Zellzählung durch Kernzählung pro Muskelfläche vorgenommen und somit die numerische Dichte der Zellkerne der Uretermuskulatur errechnet (s. Abb. 6 und Abb. 7).

3.4.3 Harnblase (s. Tab. 10)

Die Harnblasen wurden mit dem kommerziellen "Videoplan"-Meßprogramm vermessen. Dazu wurde pro Tier 1 Schnitt ausgewertet. Es wurde immer der Schnitt mit dem größten Blasendurchmesser benutzt.

Bei 40facher Vergrößerung wurden analog zur Harnleitervermessung drei Umfänge bzw. Flächen bestimmt:

- äußerer Umfang durch Umfahung der äußeren Basalmembran,
- Umfang an der Grenze von Muskulatur zu Urothel,
- innerer Umfang durch Abfahren der inneren Urothelschicht.

Hieraus wurden der maximale Durchmesser, die Muskelfläche und die Urothelfläche errechnet.

Hierauf folgte an drei Gesichtsfeldern bei 1250facher Vergrößerung die Zählung der Zellkerne pro Muskelfläche zur Flächendichtebestimmung (s. Abb. 8 und Abb. 9).

Zusätzlich zu den Blasen der Jungtiere wurden noch Blasen von sechs Wochen alten Ratten ausgewertet, Je 5 weibliche und 5 männliche Tiere der Gruppe 1 und der Gruppe K sind postpartal ohne Behandlung aufgezogen worden. Die Blasen dieser Tiere wurden den gleichen Untersuchungen unterzogen, die auch an den Blasen der Jungtiere vorgenommen worden waren (s. Tab. 11, Abb. 9 und Abb. 10).

3.5 Meßfehler

Um eine statistische Qualitätskontrolle durchzuführen, werden normalerweise die Standardabweichung bzw. der Variationskoeffizient berechnet (71). Morphometrisch vermessene Strukturen zeigen jedoch neben dem eigentlichen Meßfehler noch eine intraindividuelle und interindividuelle Variabilität (51).

Um nun den eigentlichen Meßfehler von der natürlichen Streuung zu trennen, wurden am gleichen Präparat für jede Gruppe einige Messungen zehnfach durchgeführt. Diese Kontrollmessungen ergaben für die verschiedenen Meßmethoden folgende Variationskoeffizienten:

	V	n
Durchmessermessung (Schublehre)	5,0 %	40
Flächenmessung	3,3 %	40
Längenmessung	2,0 %	40
Punktzählung	2,6 %	40
prozentuales Auszählen (Glomeruli)	3,8 %	40

Zusätzlich kann man zur Überprüfung der Meßgenauigkeit die gruppenspezifischen Standardabweichungen einer Meßreihe vergleichen. Dabei fällt deren Konstanz und ihre Korrelation mit den oben berechneten Variationskoeffizienten auf.

Nach dem "Gesetz der großen Zahl" von J. BERNOULLI (71) wird die Wahrscheinlichkeit der Abweichung eines Ereignisses verschwindend klein, wenn die Anzahl der Versuche unendlich groß wird. Dies bedeutet, auf die oben durchgeführten Versuche übertragen, daß bei der großen Anzahl an vermessenen Strukturen (z.B. ca. 20 000 differenzierte Glomeruli) der Meßfehler kleiner als der gruppenspezifische Unterschied wird und damit vernachlässigbar ist.

3.6 Statistik

Insgesamt wurden für die vorne besprochenen Untersuchungen 40 Jungtiere benötigt, d.h. bei vier Gruppen je 5 männliche und 5 weibliche Tiere pro Gruppe. Bei diesen Fallzahlen wurde auf die Anwendung gängiger statistischer Testverfahren verzichtet. Demgegenüber stehen mehr als 60 000 Einzelmessungen, die mehr als 10 000 Mittelwerten entsprechen, zur Ermittlung der Meßwerte. Um dennoch eine Möglichkeit des Vergleichs zu bekommen, wurden die unter Abb. 22 aufgeführten Kreisdiagramme gezeichnet. Diese sollen durch Darstellung jedes einzelnen Tieres eine Gruppenkonformität oder -divergenz aufzeigen.

4. ERGEBNISSE

4.1 Gewichtszunahme der Muttertiere

Die durchschnittliche Gewichtszunahme der Muttertiere intra graviditatem lag bei den Tieren der Gruppen 1 bis 3 im Vergleich zu denen der Kontrollgruppe deutlich niedriger (s. Tab. 1). Bei gruppeninternen Schwankungen von 7 bis 10 % nahmen die Tiere der Kontrollgruppe im Mittel 122,2 g zu, während diejenigen der Gruppe 3 die geringste Zunahme von ca. 93,8 g zu verzeichnen hatten. Diese Werte lassen bei einer konstanten Standardabweichung von ungefähr 11 g eine behandlungsabhängige Verteilung vermuten.

4.2 Geburtsgewichte der Neugeborenen

Die Geburtsgewichte der neugeborenen Ratten zeigen von ihrer Tendenz her große Ähnlichkeit zu den Gewichtszunahmen der Muttertiere (s. Tab. 2). So liegen die Tiere der Kontrollgruppe mit einem Geburtsgewicht von durchschnittlich 5,5 g über denen der Gruppen 1 und 3. In Gruppe 1 waren die Tiere mit 4,99 g am leichtesten, gefolgt von denen der Gruppe 3 mit 5,25 g. Das höchste Gewicht wiesen die Neugeborenen der Gruppe 2 mit 5,7 g auf. Bei einer gleichmäßigen Standardabweichung von ca. 0,29 g, d.h. einer gruppeninternen Streuung von 5 bis 7 %, sind lediglich geringe gruppenspezifische Unterschiede vorhanden.

4.3 Niere

4.3.1 Makroskopisch

Bei der makroskopischen Vermessung der Niere in drei Ebenen zeigt sich bei Betrachtung von Mittelwert und Standardabweichung eine hohe Konstanz der Meßergebnisse. Aufgrund der kleinen Fallzahlen sind lediglich geringe Abweichungen, jedoch keine deutlichen gruppenspezifischen Unterschiede feststellbar (s. Tab. 3, Abb. 12).

Der kranio-kaudale Durchmesser liegt im Mittel bei 0,5 cm bei einer durchschnittlichen Schwankungsbreite von 4 bis 6 %.

Beim medio-lateralen Durchmesser findet sich ein Mittelwert von durchschnittlich 0,275 cm bei einer gruppeninternen Streuung von 6 bis 11 %.

Der dorso-ventrale Durchmesser zeigt Mittelwerte um 0,278 cm bei prozentualen Unterschieden innerhalb der Gruppen von 6 bis 10 %.

Diese Daten zeigen, daß vom makroskopischen Aspekt keine Veränderungen an den Nieren der behandelten Tiere darstellbar sind.

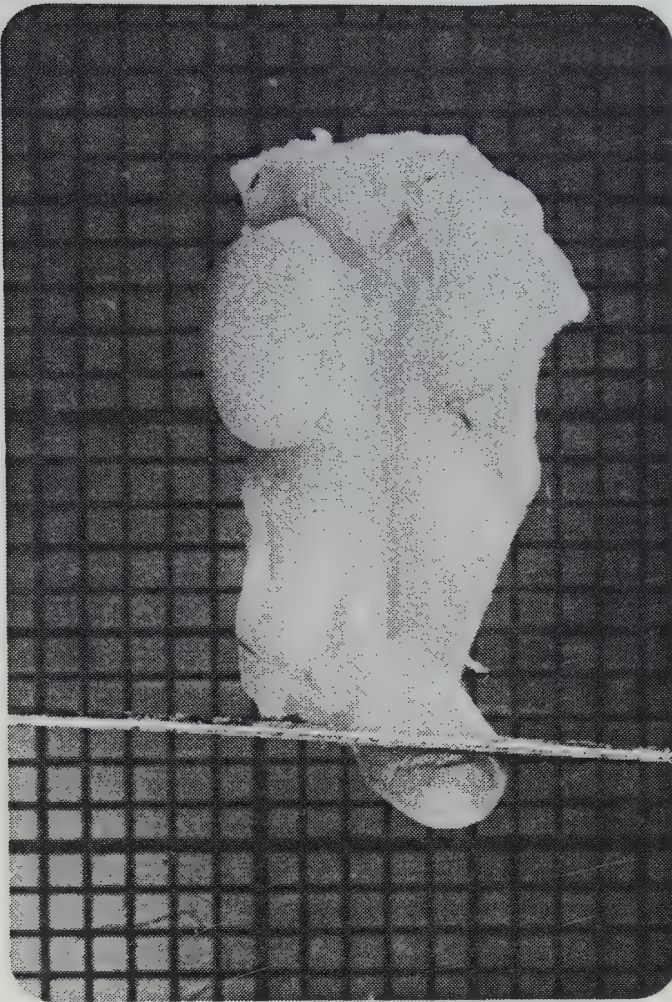


Abb. 1a:
Kontrollgruppe
Formalinpräparat
von den ableitenden
Harnwegen



Abb. 1b:
Gruppe 1
Formalinpräparat
von den ableitenden
Harnwegen



Abb. 1c:
Gruppe 2
Formalinpräparat
von den ableitenden
Harnwegen

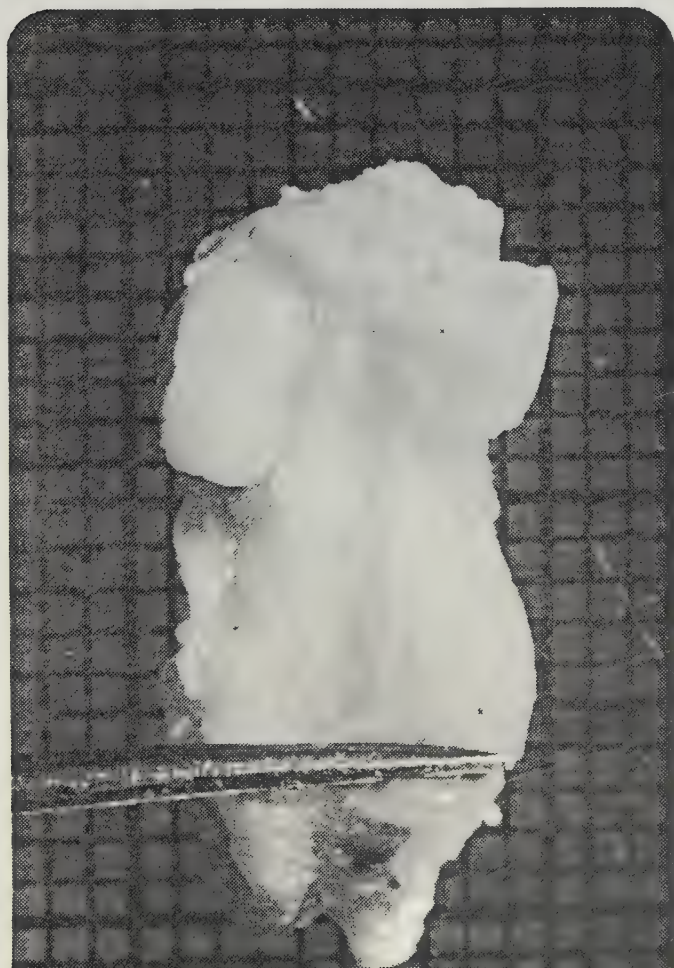


Abb. 1d:
Gruppe 3
Formalinpräparat
von den ableitenden
Harnwegen

4.3.2 Mikroskopisch

4.3.2.1 Gesamte Rindenfläche (s. Tab. 4, Abb. 13)

Im Vergleich zur Kontrollgruppe findet man bei den Gruppen 1 und 3 eine geringgradige Zunahme der Rindenfläche. Diese liegt mit ca. 13 % bei einer gruppeninternen Streuung von 25 % im Bereich des Meßfehlers. Bei guter Konstanz der Standardabweichung von ungefähr 6 mm² bei einem Mittelwert der Kontrollgruppe von 23,40 mm² ist im Vergleich zu Gruppe 3, deren Mittelwert 26,62 mm² und deren Standardabweichung 6 mm² betragen, eine Tendenz der Rindenfläche zur Vergrößerung zu erkennen. Dies korreliert mit dem Ergebnis der Rindenwachstumszone.

4.3.2.2 Rindenwachstumszone (s. Tab. 5, Abb. 13 und Abb. 14)

Bei der Rindenwachstumszone ist bei Mittelwerten der Kontrollgruppe von 5,10 mm² eine deutliche Zunahme der Fläche bei den Tieren der Gruppe 1 und auch der Gruppe 3 zu finden. In Gruppe 3 beträgt der Mittelwert 8,65 mm², d.h., es resultiert eine Größenzunahme gegenüber der Kontrollgruppe von 70 %. Wiederum zeigt die gruppeninterne Streuung mit einer Standardabweichung von 2,2 mm², d.h. von durchschnittlich 30 % eine gute Konstanz der Meßergebnisse. Die Gewebezunahme liegt bei der Rindenwachstumszone deutlich außerhalb der gruppenspezifischen Unterschiede und damit des Meßfehlers.



Abb. 2a: Kontrollgruppe
Niere bei 40facher Vergrößerung

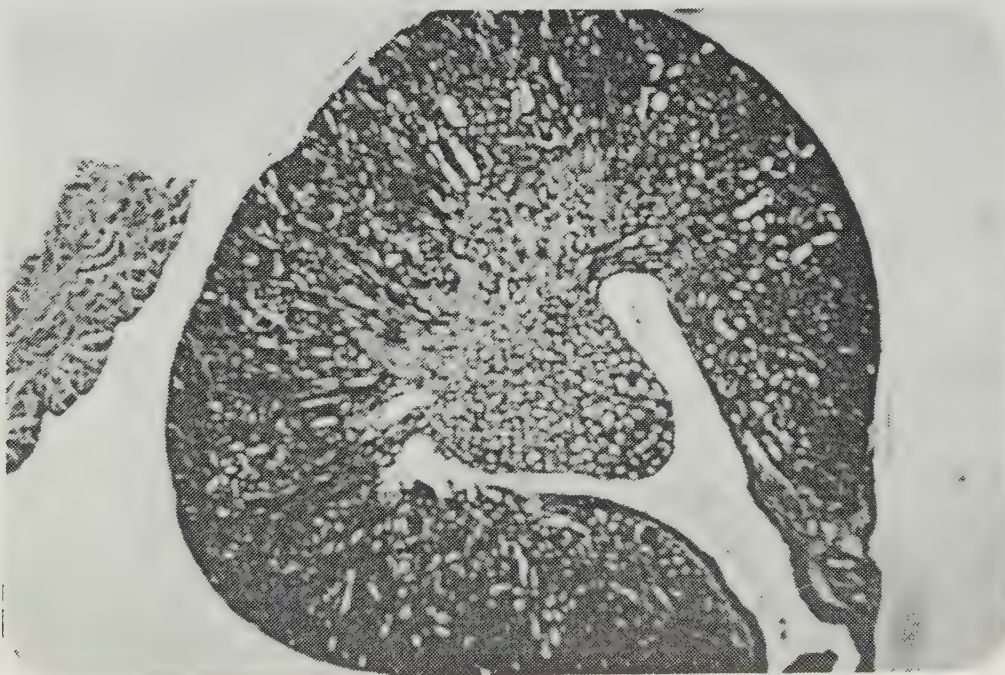


Abb. 2b: Gruppe 1
Niere bei 40facher Vergrößerung

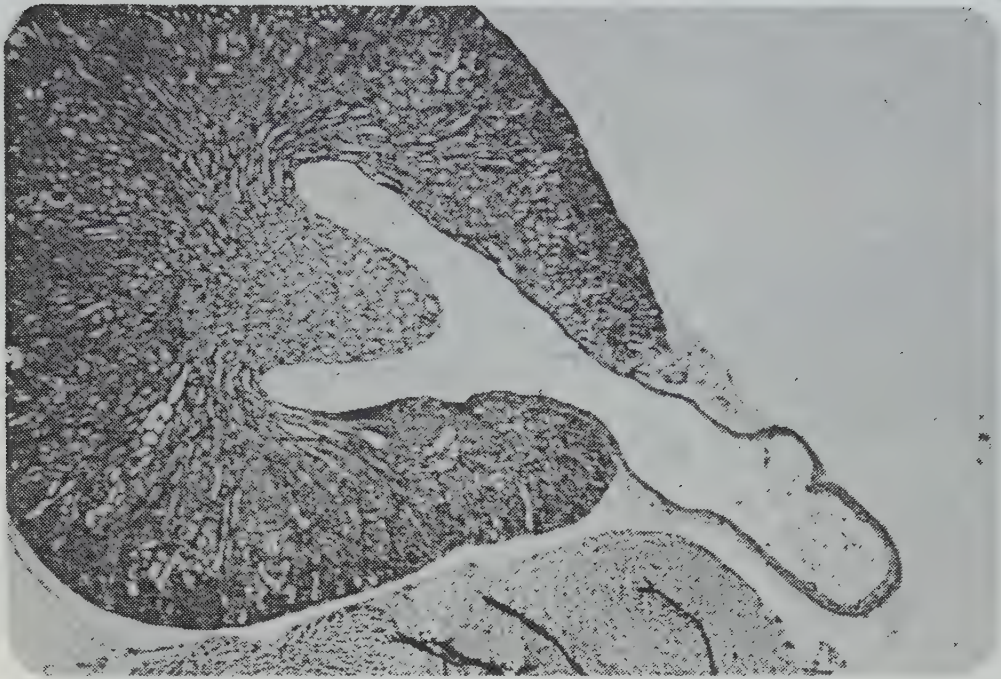


Abb. 2c: Gruppe 2
Niere bei 40facher Vergrößerung

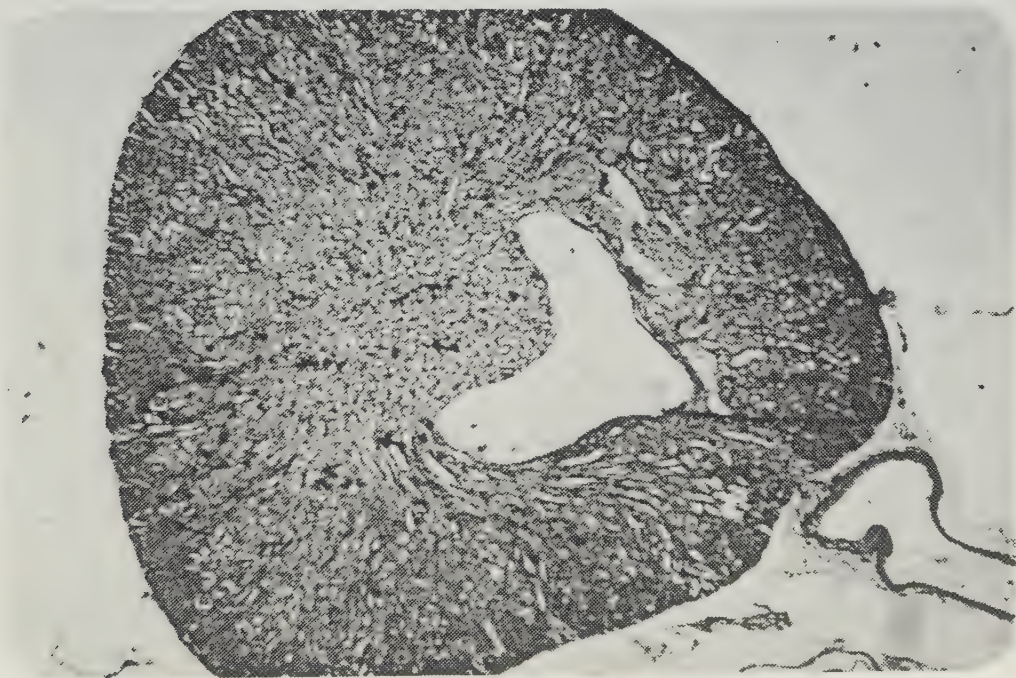


Abb. 2d: Gruppe 3
Niere bei 40facher Vergrößerung

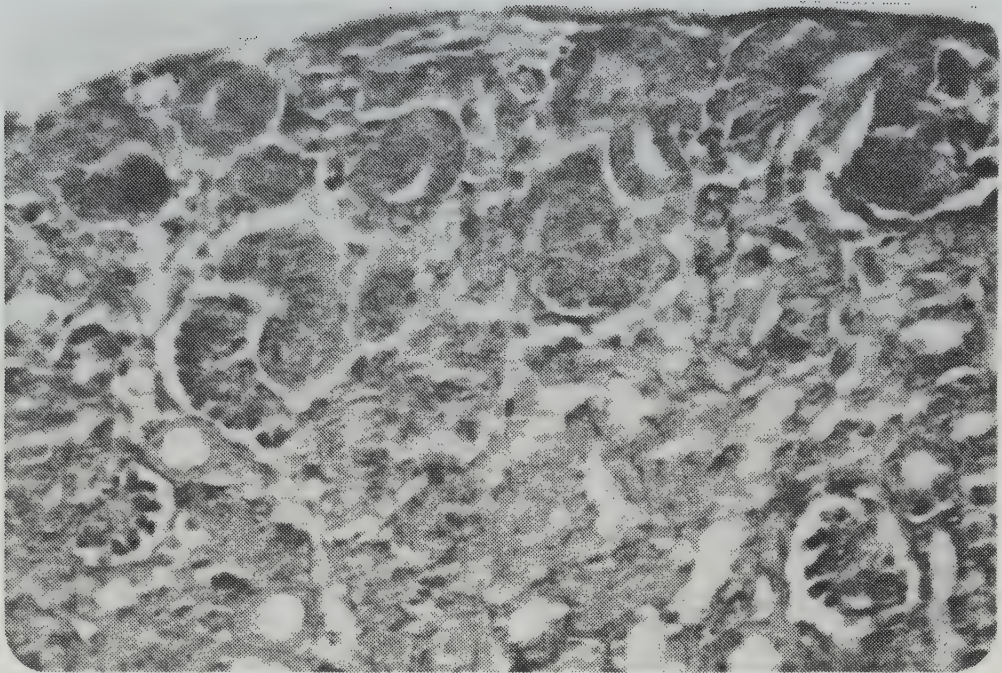


Abb. 3: Rindenwachstumszone bei 400facher Vergrößerung;
embryonale Glomeruli sind nicht sicher zu
unterscheiden von den aussprossenden Tubuli

4.3.2.3 Glomeruli (s. Tab. 6, Abb. 15)

Die Glomeruli zeigen in ihrer Gesamtzahl pro Niere mit ungefähr 77 pro Schnitt keine gruppenspezifischen Unterschiede. Jedoch sieht man bei Auftragung der prozentualen Verteilung der Glomerulireifegrade eine deutlich gegenläufige Tendenz. Sind bei der Kontrollgruppe mit 38 reifen Glomeruli und 40 unreifen Glomeruli beide Reifestadien etwa gleich häufig vertreten, so findet man bei Gruppe 1 bei einer Gesamtzahl von durchschnittlich 80 Glomeruli nur 21 reife, aber 59 unreife Glomeruli. Dies ergibt eine Verteilung von 26,5 % reifen zu 73,5 % unreifen Glomeruli. Diese Tendenz der Unreife ist bei den Gruppen 2 und 3 in der Reihenfolge der Aufzählung abnehmend.

Die Standardabweichung zeigt auch hier mit 10 bei den reifen und 15 bei den unreifen Glomeruli eine hohe Gruppenkonformität. Die Schwankungsbreite der Standardabweichung ist dort am höchsten, wo die meisten Glomeruli eines Reifestadiums zu erwarten sind. So ist die Standardabweichung der reifen Glomeruli in Gruppe K mit 15 deutlich höher als der Durchschnitt, ebenso wie die der unreifen in Gruppe 1 mit 22.

4.3.2.4 Proximale Tubuli (s. Tab. 7, Abb. 16 und Abb. 17)

Bei den proximalen Tubuli fällt schon lichtmikroskopisch in der Übersicht ein erkennbarer Unterschied der Gruppe 1 im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. (s. Abb. 3) als einzige zeigen die Tiere der Gruppe 1 eine deutliche Zunahme der Gesamtfläche (ca. 30 %). Dabei dehnt sich die Gewebefläche nur um ungefähr 13 % aus, während sich das Lumen um knapp 70 % vergrößert. Parallel zur Lumenvergrößerung wird auch ein deutlicher Unterschied in der Kernzahl/Gewebefläche sichtbar. Hier ist wiederum bei Gruppe 1 eine Vermehrung der Kerne um über 60 % festzustellen.

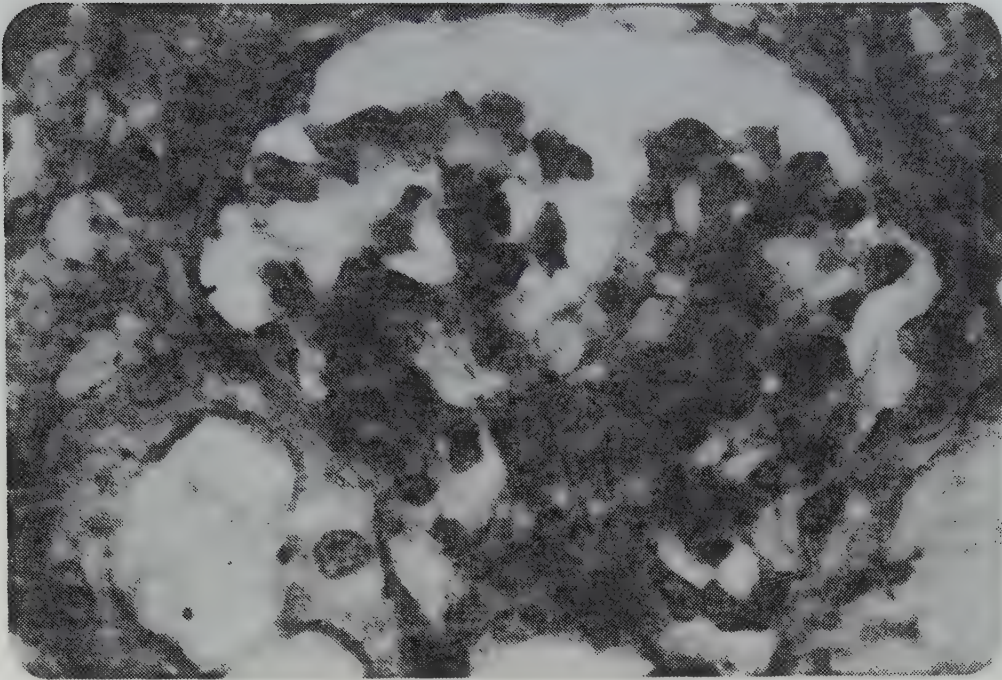


Abb. 4a: Reifer Glomerulus bei 1250facher Vergrößerung

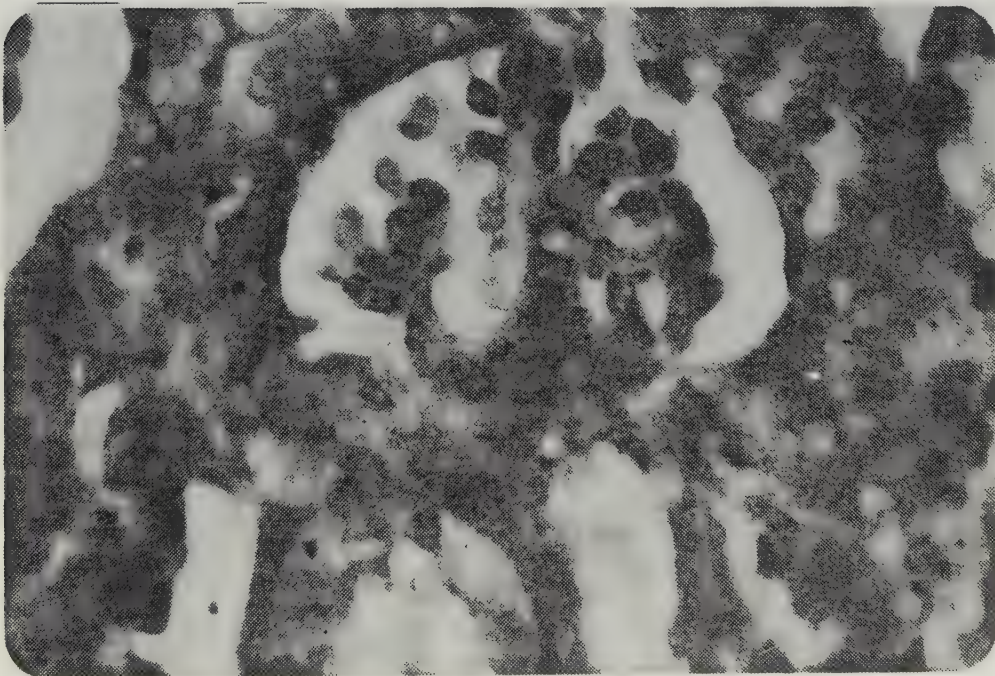


Abb. 4b: Unreifer Glomerulus bei 1250facher Vergrößerung

Vergleicht man nun die Gruppen 2 und 3 mit der Kontrollgruppe, so stößt man auf tendentielle Änderungen der Tubulusflächen und der relativen Kernzahlen. Auffallend ist zudem, daß die größeren Lumina in Gruppe 3 gefunden werden. Sie sind dort durchschnittlich mehr als doppelt so groß wie in der Kontrollgruppe.

Hinsichtlich ihrer Standardabweichungen ist bei den Flächenmessungen keine merkliche gruppeninterne Streuung zu erkennen. Somit liegt eine gute Konstanz der Meßergebnisse vor. Die Flächenunterschiede liegen damit deutlich außerhalb der gruppenspezifischen Unterschiede und des Meßfehlers.

Bezüglich der Kerne/Gewebefläche findet sich die größte gruppeninterne Streuung bei Gruppe 1 mit ca. 27 %, die kleinste gruppeninterne Streuung bei Gruppe K mit ca. 17 %. Da die Unterschiede zwischen den Tieren der einzelnen Gruppen größer als deren Standardabweichungen sind, ist eine Kernzahlzunahme aufzuzeigen. Diese befindet sich trotz der differierenden Standardabweichungen außerhalb der gruppeninternen Streuung und damit des Meßfehlers.

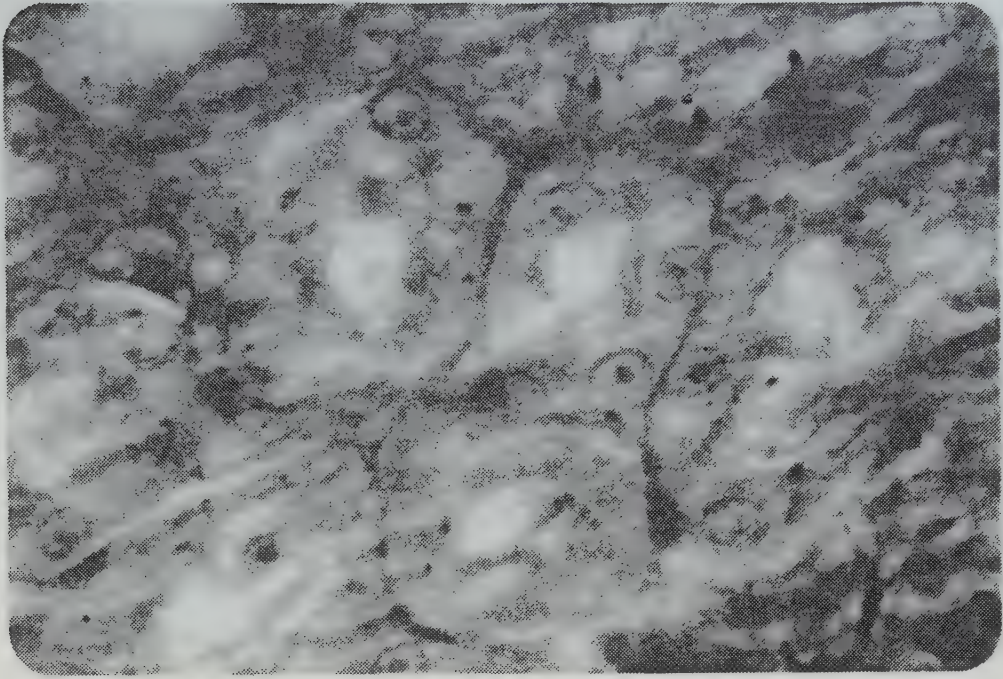


Abb. 5a: Kontrollgruppe
Proximaler Tubulus bei 1250facher Vergrößerung

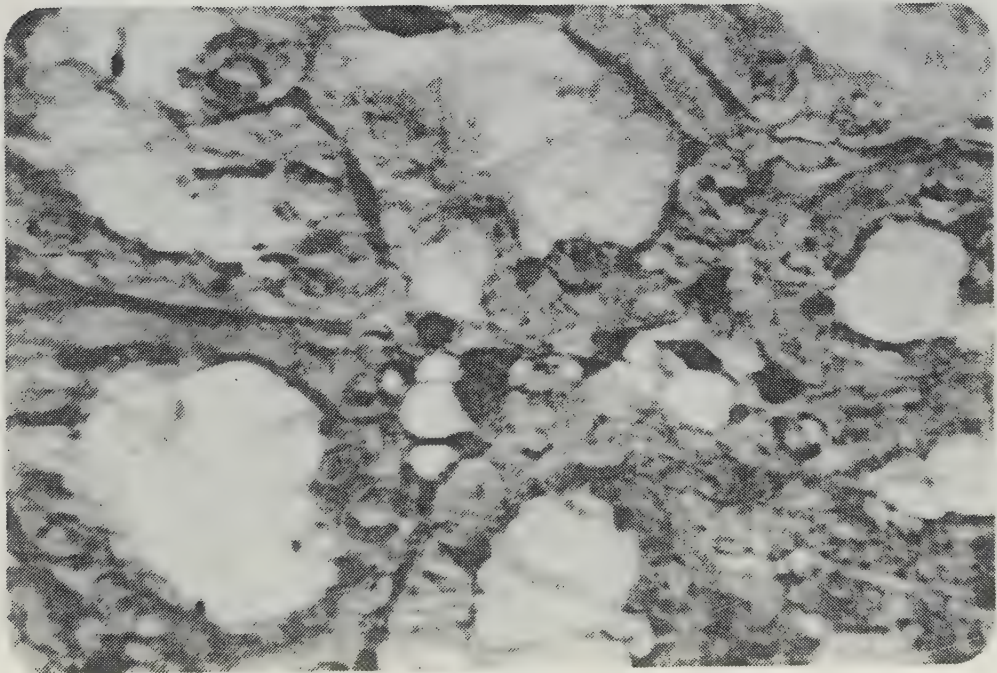


Abb. 5b: Gruppe 1
Proximaler Tubulus bei 1250facher Vergrößerung

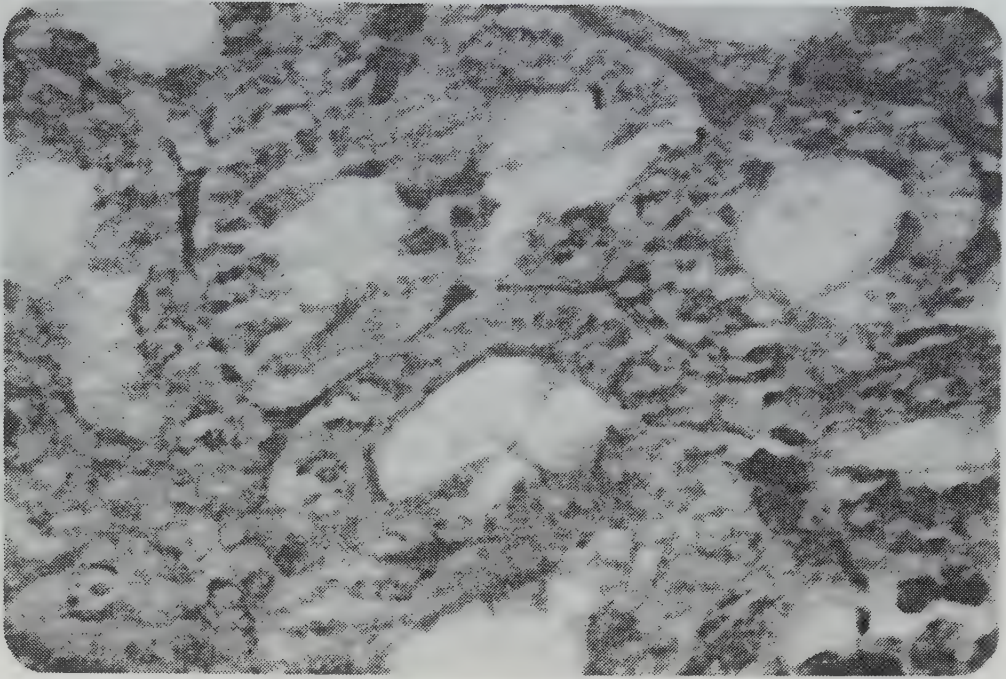


Abb. 5c: Gruppe 2
Proximaler Tubulus bei 1250facher Vergrößerung

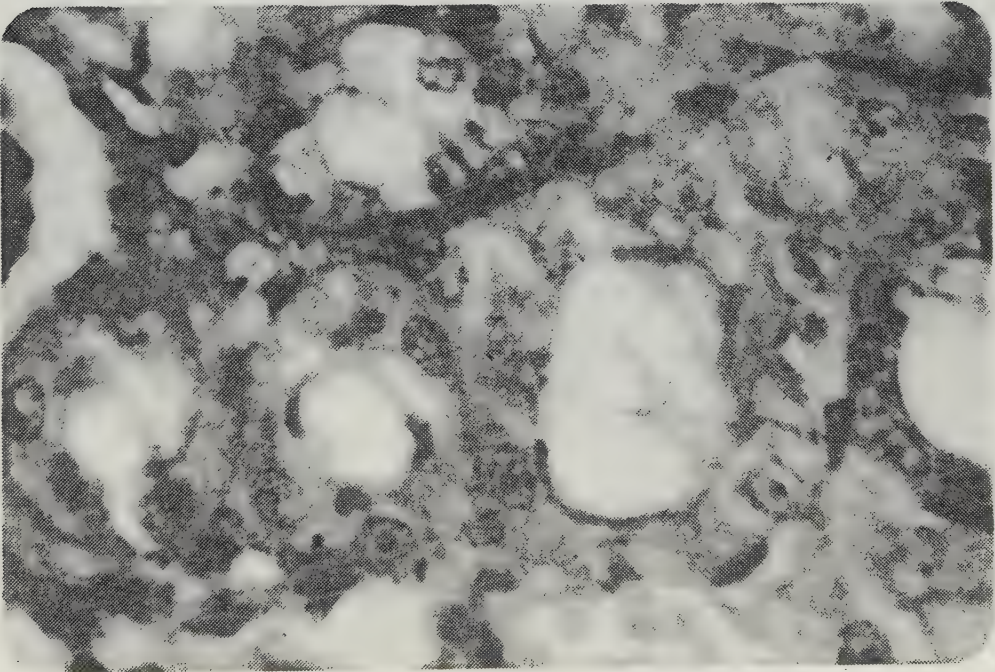


Abb. 5d: Gruppe 3
Proximaler Tubulus bei 1250facher Vergrößerung

4.4 Ureter

4.4.1 Makroskopisch - Harnleiterlänge (s. Tab. 8)

Hinsichtlich ihrer Länge unterscheiden sich die Ureteren weder intraindividuell zwischen rechts und links noch interindividuell zwischen den Gruppen. Bei einer durchschnittlichen Länge von 0,8 cm liegt ihr 2 sigma-Bereich bei ca. 0,1 cm. Da auch die gruppeninterne Streuung keine entscheidenden Unterschiede erkennen läßt, liegen keine gruppenspezifischen medikamenteninduzierten Harnleiterlängenveränderungen vor.

4.4.2 Mikroskopisch (s. Tab. 9, Abb. 18)

4.4.2.1 Radius

Schon makroskopisch fällt an den Ureteren der Gruppe 1 eine im Vergleich zur Kontrollgruppe deutliche Zunahme des Umfanges auf (s. Abb. 1 und Abb. 6). Bei den morphometrischen Vermessungen der Harnleiter entfallen auf die Tiere der Gruppe 1 die größten Radiuszunahmen. Dabei sind in allen Gruppen die gemessenen Radien links deutlich größer als rechts. So beträgt die durchschnittliche Zunahme des Radius in Gruppe 1 rechts knapp 30 %, links annähernd 70 %. Die rechten Harnleiter sind mit 6 bis 30 % signifikant dünnlumiger als links. Auffällig ist, daß die Standardabweichung nicht nur absolut, sondern auch relativ zur Zunahme des Radius kleiner wird. So ist die größte Standardabweichung in Gruppe 1 bei dem linken Ureter mit 115,2 μm , d.h. einer Streuung von 40 %. Die kleinste Standardabweichung besitzen die rechten Harnleiter mit einer durchschnittlichen Streuung von 30 %.

4.4.2.2 Muskeldicke

Parallel zur Vergrößerung des Harnleiter-Radius sieht man in Gruppe 1 eine 30 %ige Abnahme der absoluten Muskeldicke links, jedoch nur eine Abnahme von 10 % rechts. Andeutungsweise ist dies auch in Gruppe 3 zu finden, während in Gruppe 2 praktisch keine Änderung vorliegt. Zudem ist der relative Anteil an Muskulatur in Gruppe 1 deutlich vermindert (rechts -28 %, links -54 %), in Gruppe 2 tendentiell.

Da die Standardabweichungen für die Muskeldicke bei allen Gruppen in der gleichen Größenordnung liegen (6 μm), d.h. eine Streuung von 60 % existiert, sind die gruppenspezifischen Unterschiede nur andeutungsweise größer als die gruppeninterne Streuung.

4.4.2.3 Urotheldicke

Die Urotheldicke weist in Gruppe 1 eine Abnahme von 26 % rechts und 45 % links auf. In Gruppe 2 ist diese Tendenz ebenfalls zu erkennen. Demgegenüber steht eine Zunahme der Urothelschichtdicke von 25 % rechts und 20 % links in Gruppe 3. Auch hier liegt eine gruppeninterne Streuung von 30 % vor, so daß die gruppenspezifischen Unterschiede keine sichere Tendenz aufzeigen.

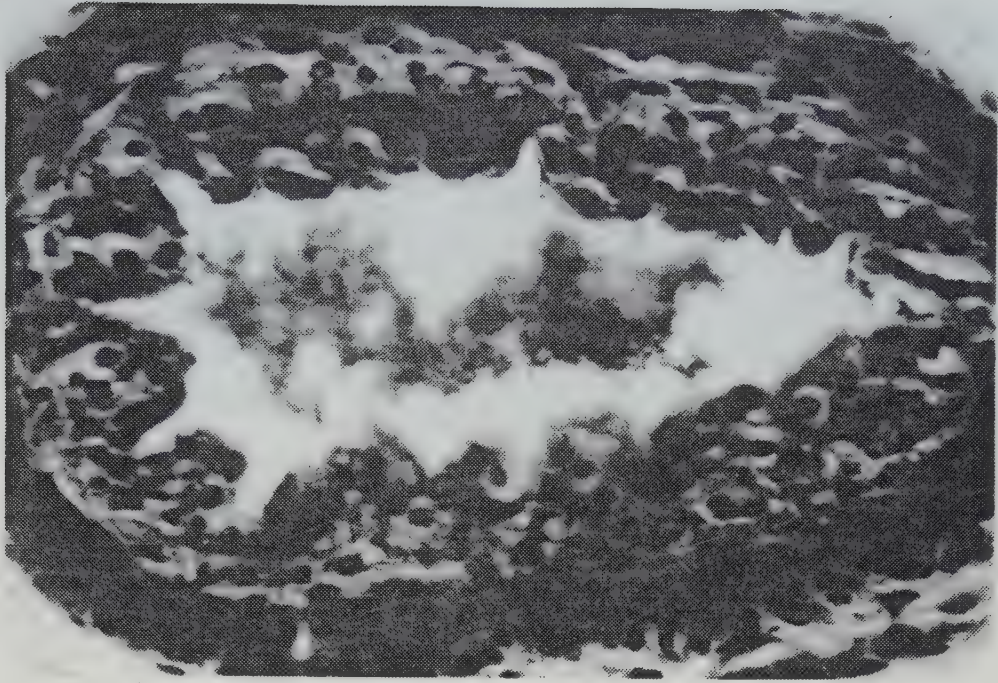


Abb. 6a: Kontrollgruppe
Proximaler Ureterquerschnitt bei 400facher
Vergrößerung

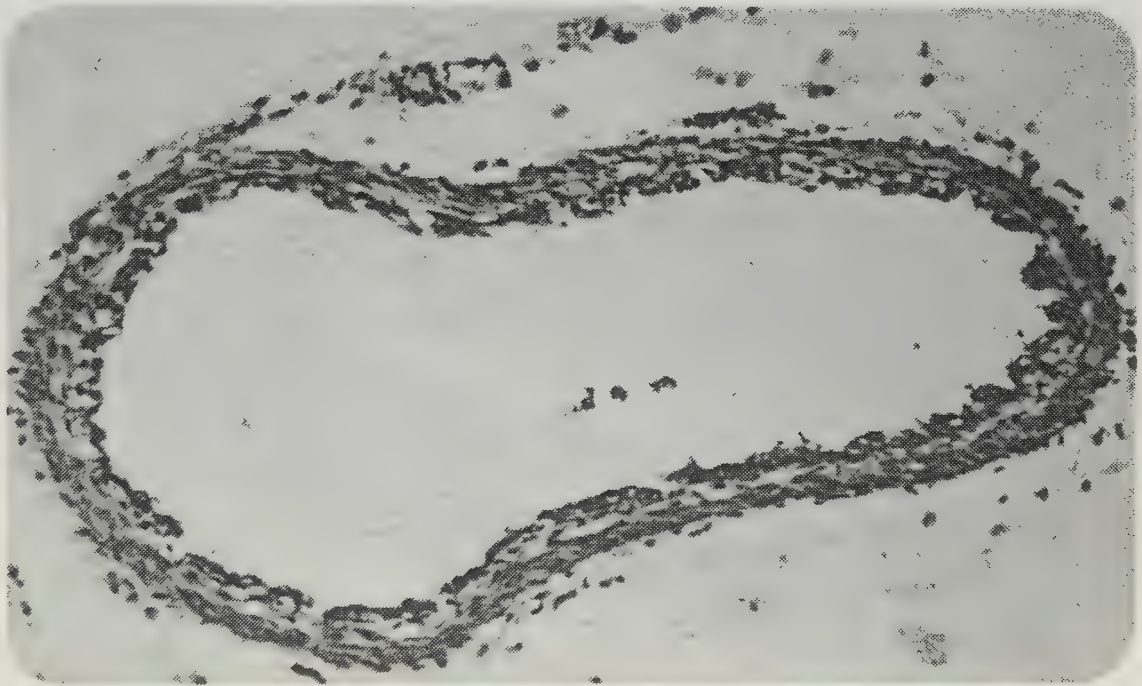


Abb. 6b: Gruppe 1
Proximaler Ureterquerschnitt bei 400facher
Vergrößerung

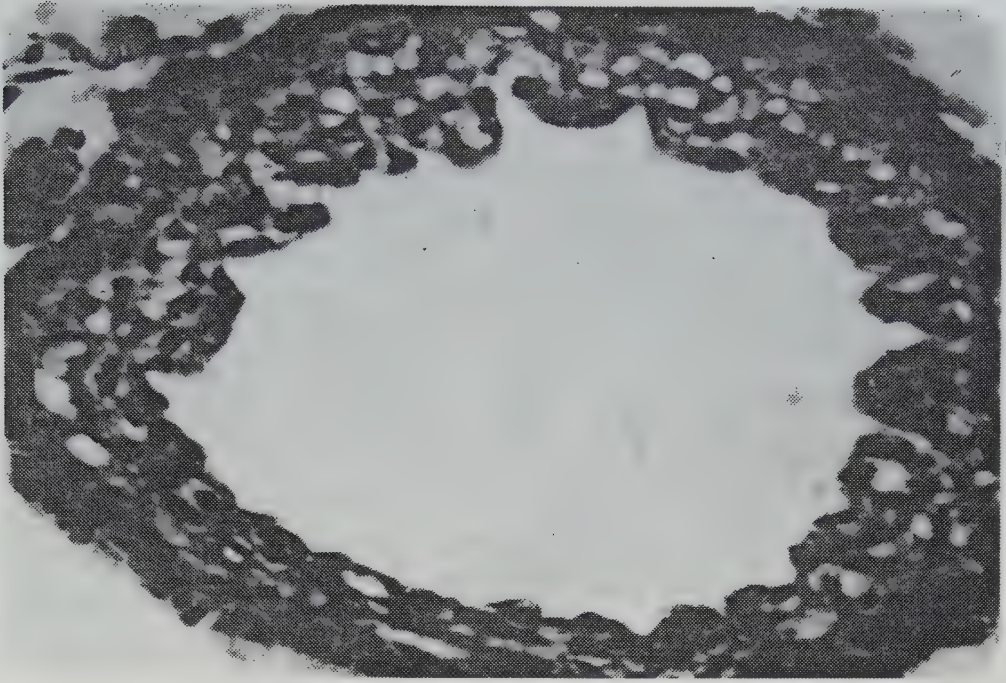


Abb. 6c: Gruppe 2
Proximaler Ureterquerschnitt bei 400facher
Vergrößerung

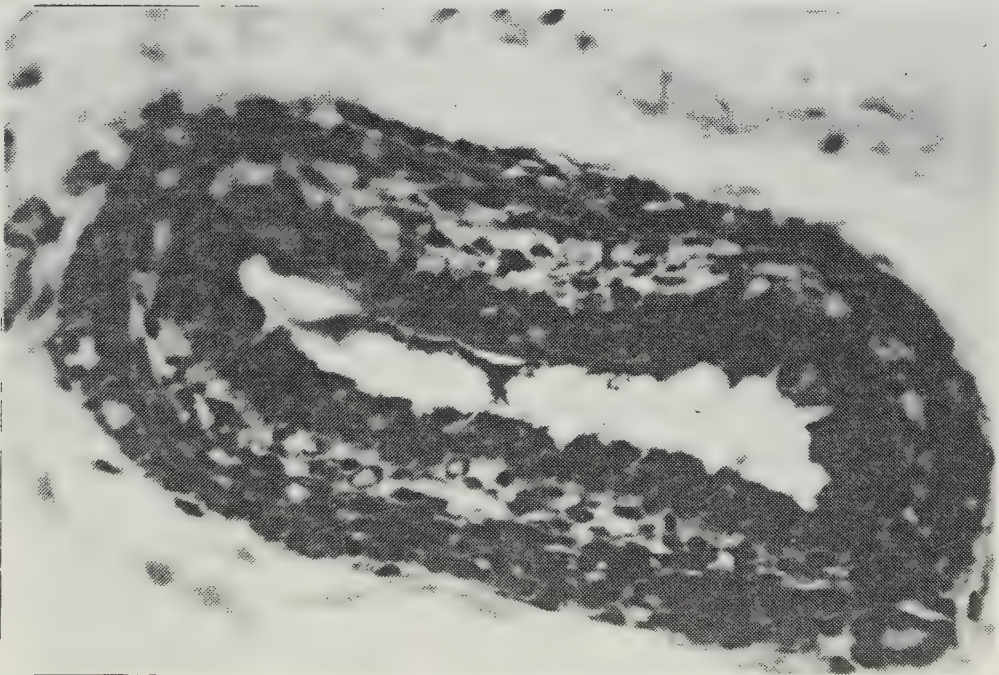


Abb. 6d: Gruppe 3
Proximaler Ureterquerschnitt bei 400facher
Vergrößerung

4.4.2.4 Kerne/Muskelfläche

Bei der relativen Kernzahl ist lediglich eine um ca. 10 % verminderte Anzahl bei den Tieren der Gruppen 1 und 3 feststellbar. Allgemein fällt auf, daß die Kernzahl im proximalen Ureter um bis zu 15 % niedriger ist als distal. Diese Verteilung zieht sich durch alle Gruppen hin. Ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zeigen die Standardabweichungen, die um 20 % streuen. Da somit die Meßwerte eine hohe Meßgenauigkeit, aber nur geringe gruppenspezifische Unterschiede zeigen, kann von keiner sicheren Verminderung der Kernzahl im proximalen Teil der Ureteren der Gruppen 1 und 3 gesprochen werden.

4.4.2.5 Vergleich proximaler zu distaler Harnleiter

Vergleicht man die oben besprochenen Meßwerte gruppenintern, so fällt schon physiologischerweise eine im proximalen Bereich zu findende leichte Dilatation des Harnleiters auf. Er ist dort bei der Kontrollgruppe bis zu 50 % weiter als kurz vor seiner Einmündung in die Harnblase. Dennoch ist er aber auch distal rechts noch ca. 7 % dünner als links.

Parallel zur Abnahme der Radien geht in der Kontrollgruppe eine Minderung der absoluten Muskeldicke um durchschnittlich 30 %. Demgegenüber nimmt der relative Anteil der Muskulatur jedoch nicht ab.

Auch das Urothel geht absolut um 30 % zurück, während sein relativer Anteil nahezu konstant bleibt.

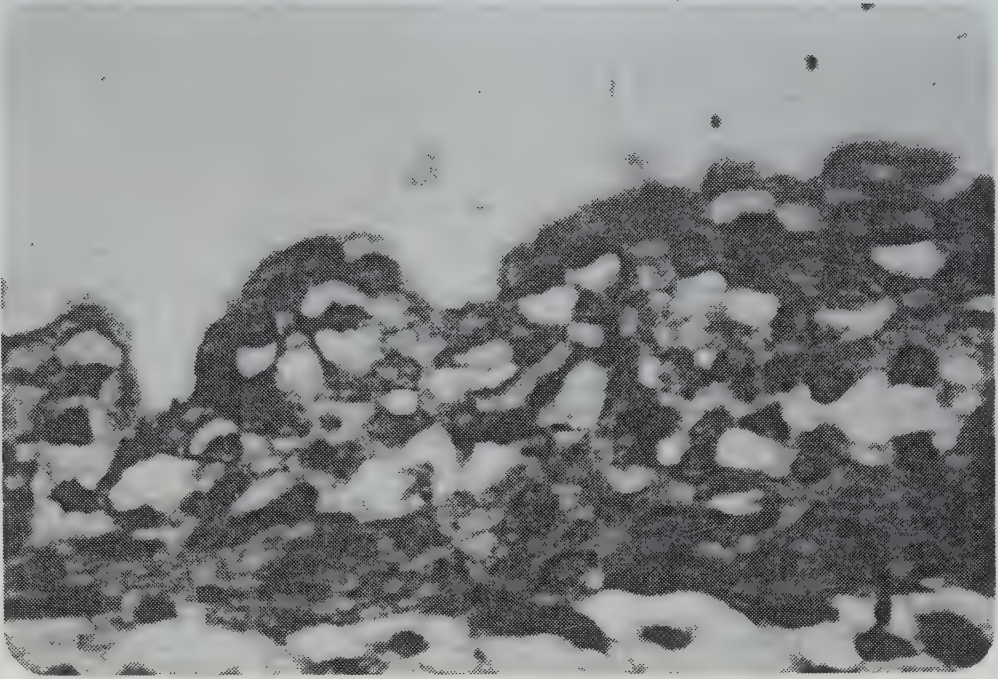


Abb. 7a: Kontrollgruppe
Ureterwand bei 1250facher Vergrößerung

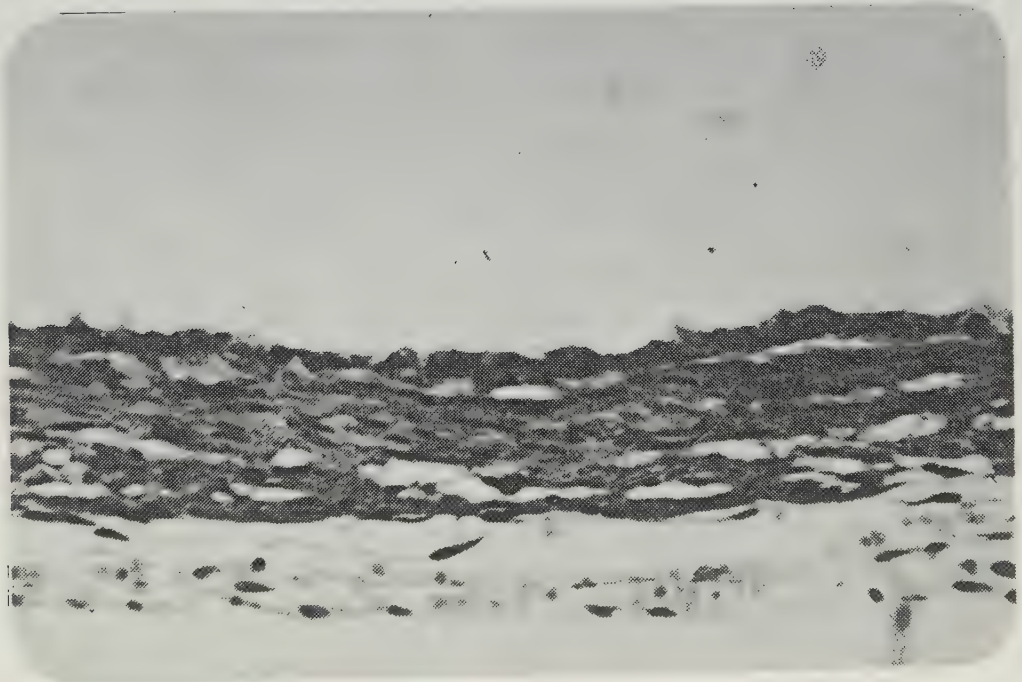


Abb. 7b: Gruppe 1
Ureterwand bei 1250facher Vergrößerung

Die Zahl der Kerne pro Muskelfläche zeigt nach distal eine Zunahme um 8 % links und 18 % rechts. Somit ist auch hier eine Tendenz zur strukturellen Wandveränderung von proximal nach distal feststellbar.

Stellt man diesen physiologischen Veränderungen innerhalb des Harnleiterverlaufs diejenigen Veränderungen der behandelten Tiere gegenüber, so fallen dort gleichsinnige Veränderungen von proximal nach distal auf.

4.5 Harnblase (s. Tab. 10, Abb. 19 und Abb. 20)

Für die Beurteilung der Harnblasen stellte der unterschiedliche Füllungsgrad zunächst ein Problem für die morphometrische Analyse dar. Nach Vermessung der maximalen Durchmesser stellte sich heraus, daß dieser bei allen Gruppen ähnlich war.

Bei der Muskelfläche der Harnblasen sind weder absolut noch relativ signifikante Veränderungen nachweisbar. Da die Standardabweichungen mit ca. 40 % hohe Schwankungen zeigen, andererseits jedoch bei allen Gruppen konstant diese Höhen haben, sind Differenzen zwischen den Gruppen daraus nicht ableitbar.

Die Urothelfläche der Harnblase zeigt sowohl absolut als auch relativ eine deutliche Zunahme, besonders in Gruppe 2, jedoch auch in Gruppe 1 und 3. So beträgt die absolute Urothelfläche in Gruppe 2 60 %, die relative 25 % mehr als in der Kontrollgruppe. Bei einem Variationskoeffizienten von gleichsinnig 45 % läßt dies eine Tendenz zur Urothelflächenzunahme vermuten. Da auch hier die Standardabweichungen keine größeren Unterschiede aufzeigen, sind somit eine hohe Meßgenauigkeit und geringe gruppenspezifische Unterschiede bekundet.

Die Kerne pro Muskelfläche sind bei den Tieren der Gruppe 1 deutlich erhöht (+54 %). Bei Gruppe 2 findet sich eine geringgradige (+23 %), bei Gruppe 3 keine Veränderung der Kernzahl. Da die Standardabweichungen auch hier mit etwas über 30 % eine hohe Konstanz zeigen, sind leichte gruppenspezifische Unterschiede, besonders in Gruppe 1, feststellbar.

4.6 Harnblasen 6 Wochen alter Jungtiere

(s. Tab. 11, Abb. 21)

Auch bei den Harnblasen dieser Ratten sind die Füllungsvolumina bei Fixation, gemessen am maximalen Durchmesser, bei beiden Gruppen ähnlich verteilt.

Die Muskelfläche und die Kerne pro Muskelfläche zeigen eine mäßige Zunahme gegenüber der Kontrollgruppe (+ 44 % bei einem Variationskoeffizienten von 35 % in Gruppe 1 und 49 % in Gruppe K), die Urothelfläche eine gewisse Abnahme (-10 % bei einem Variationskoeffizienten von 35 % in Gruppe 1 und 60 % in Gruppe K).

Vergleicht man die Werte der Erwachsenen-Harnblasen mit denen der Jungtiere, so fällt auf, daß neben gestiegenen Größenverhältnissen sich eine Abnahme der relativen Muskelfläche in der Kontrollgruppe (-20 %) sowie eine Verminderung der relativen Urothelfläche in Gruppe 1 (-50 %) findet. Die Kerne pro Muskelfläche sind immer noch gegenüber der Kontrollgruppe erhöht, jedoch haben sich diese Veränderungen im Vergleich zu denen der neugeborenen Ratten zurückgebildet (-20 %).

Da die Meßwerte der Harnblasen großen intraindividuellen Schwankungen unterliegen - zu erkennen an den hohen Standardabweichungen -, sind auch diese Ergebnisse nur eingeschränkt verwertbar.

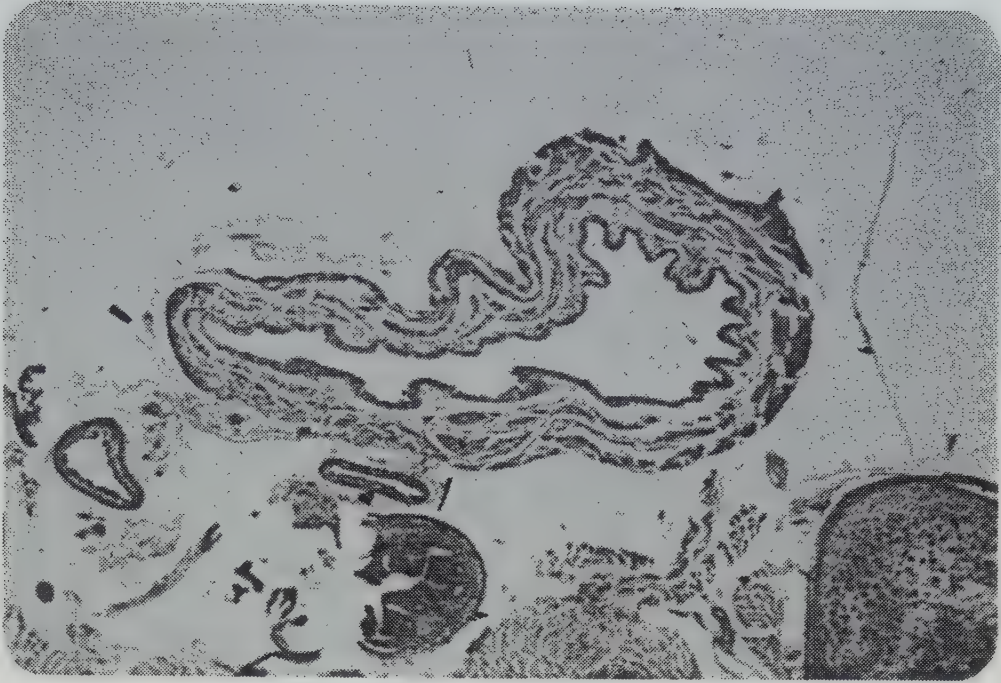


Abb. 8a: Kontrollgruppe
Harnblase bei 40facher Vergrößerung



Abb. 8b: Gruppe 1
Harnblase bei 40facher Vergrößerung

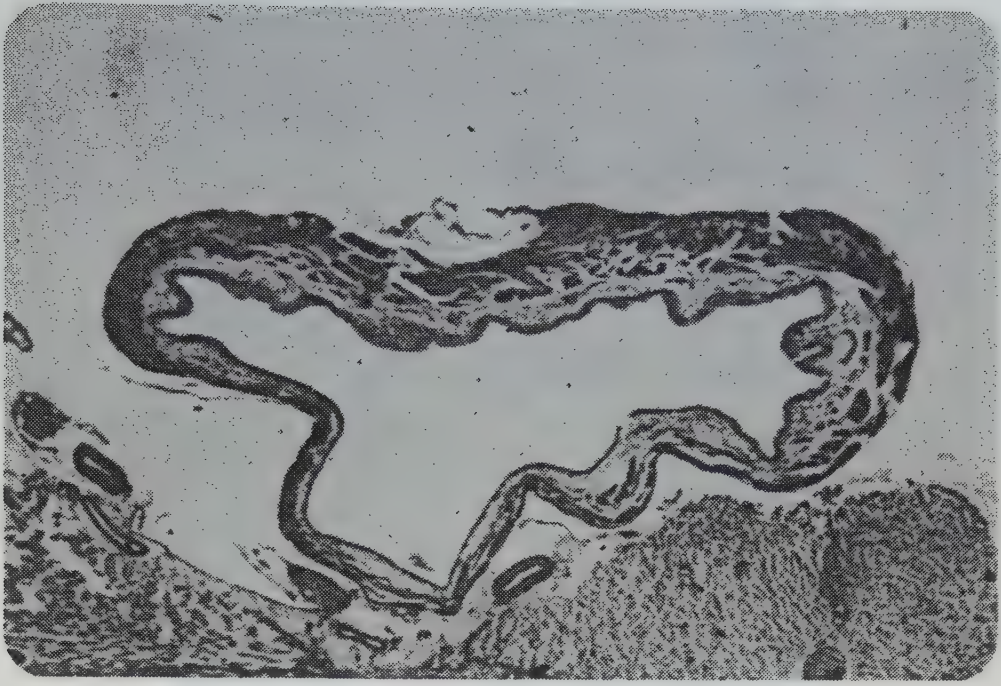


Abb. 8c: Gruppe 2
Harnblase bei 40facher Vergrößerung

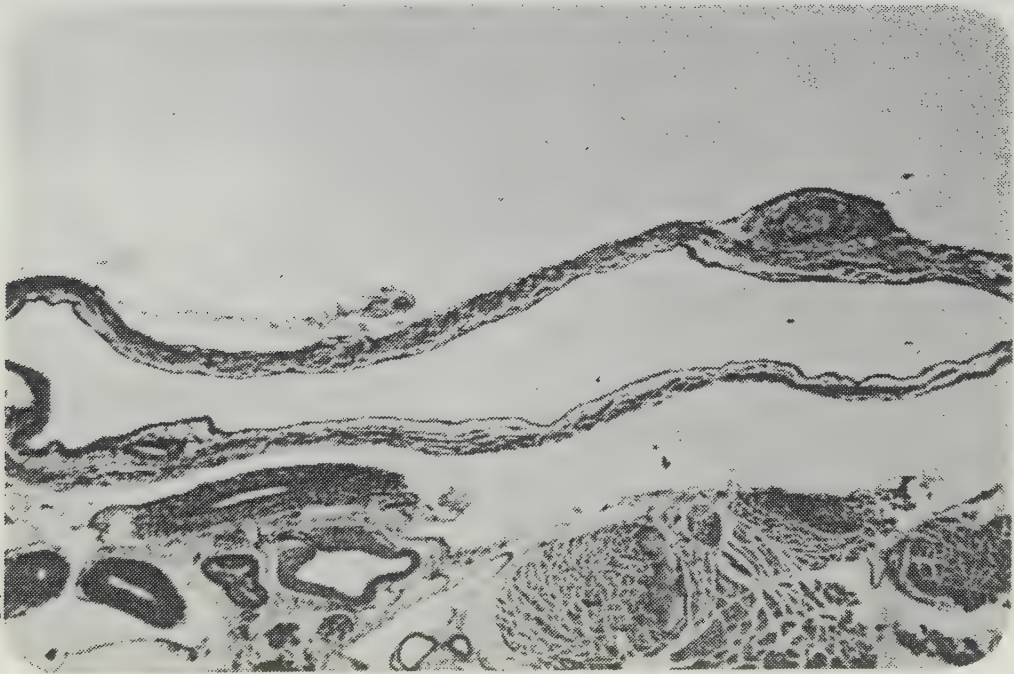


Abb. 8d: Gruppe 3
Harnblase bei 40facher Vergrößerung

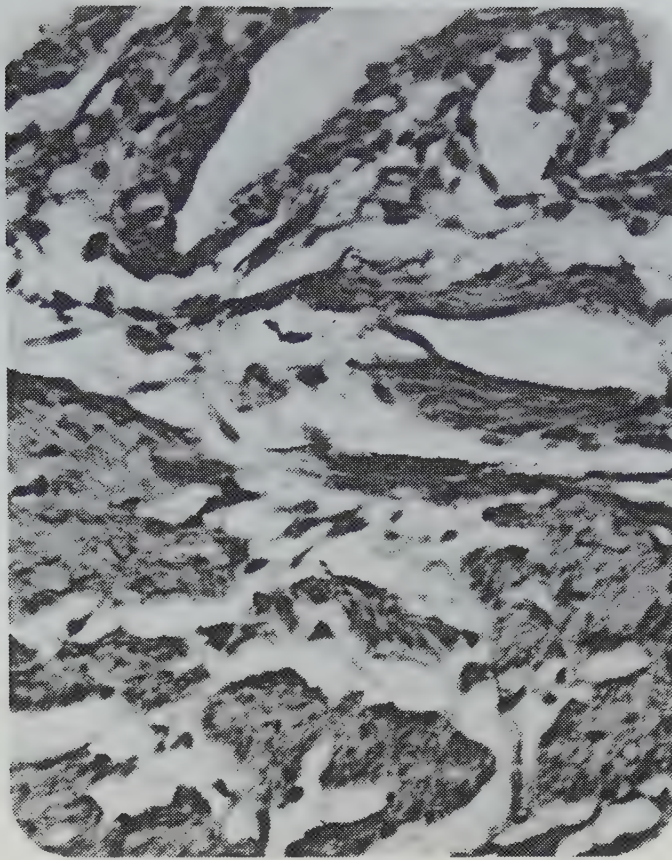


Abb. 9a: Kontrollgruppe
Harnblasenwand bei 400facher Vergrößerung



Abb. 9b: Gruppe 1
Harnblasenwand bei 400facher Vergrößerung

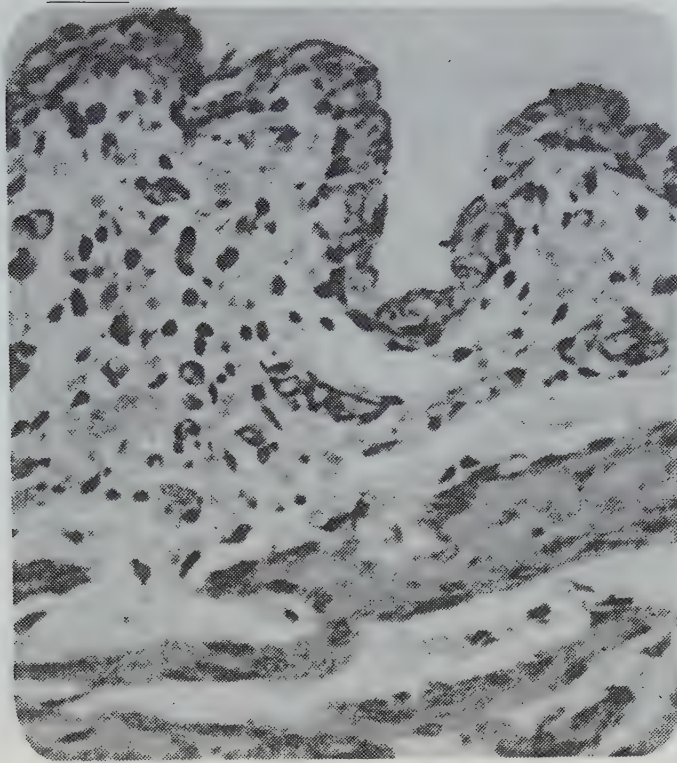


Abb. 9c: Gruppe 2

Harnblasenwand bei 400facher Vergrößerung

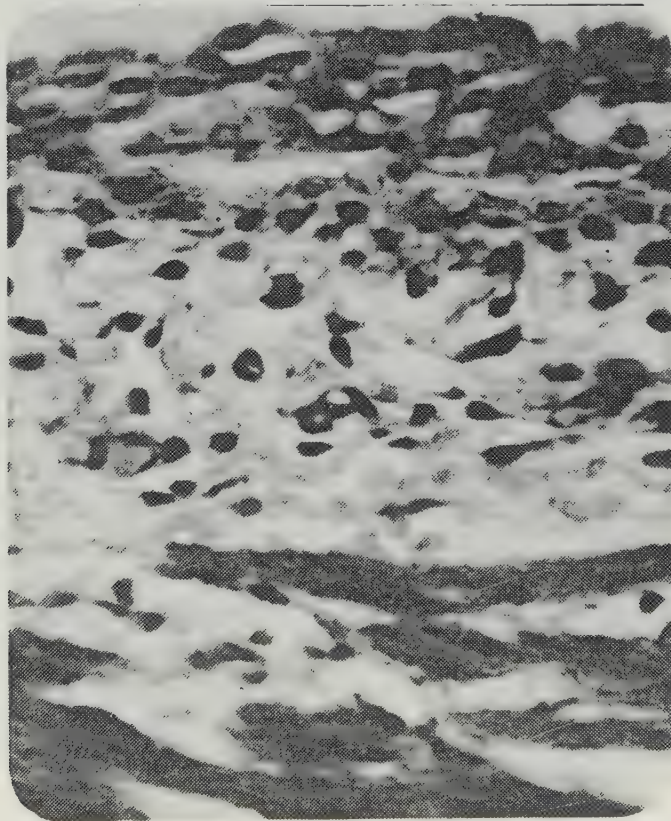


Abb. 9d: Gruppe 3

Harnblasenwand bei 400facher Vergrößerung

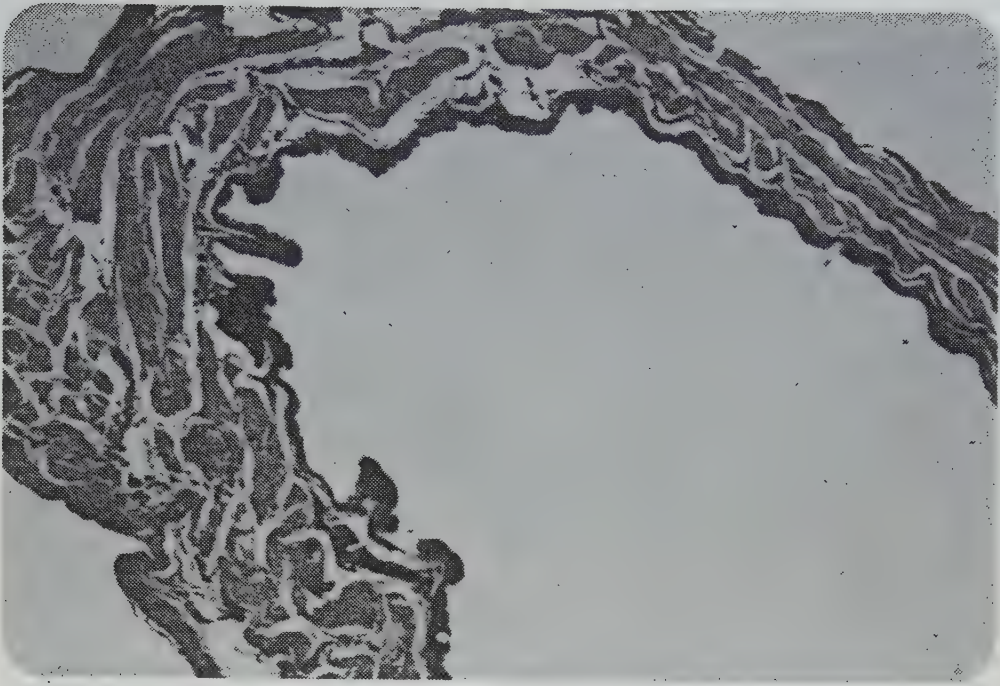


Abb. 10a: Kontrollgruppe
Harnblase 6 Wochen alter Jungtiere
bei 25facher Vergrößerung

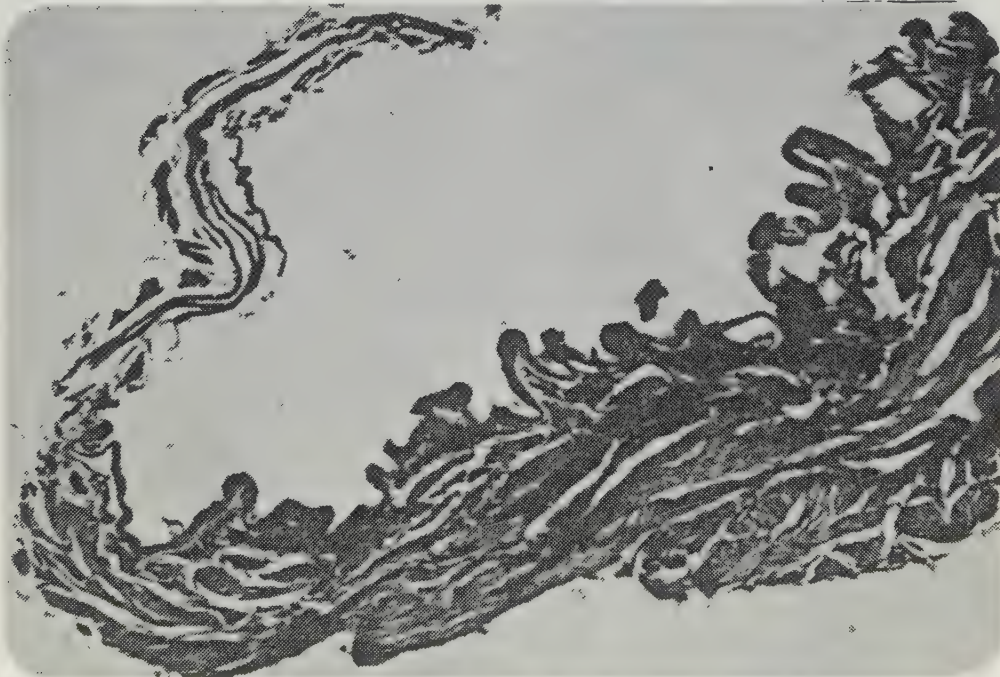


Abb. 10b: Gruppe 1
Harnblase 6 Wochen alter Jungtiere
bei 25facher Vergrößerung

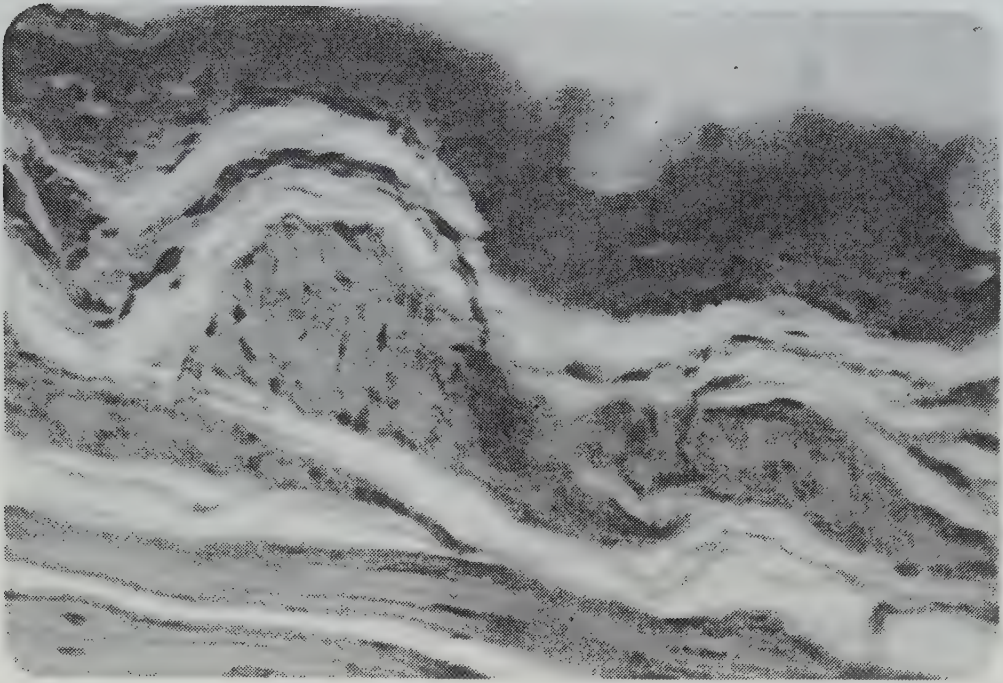


Abb. 11a: Kontrollgruppe
Harnblasenwand 6 Wochen alter Jungtiere
bei 400facher Vergrößerung

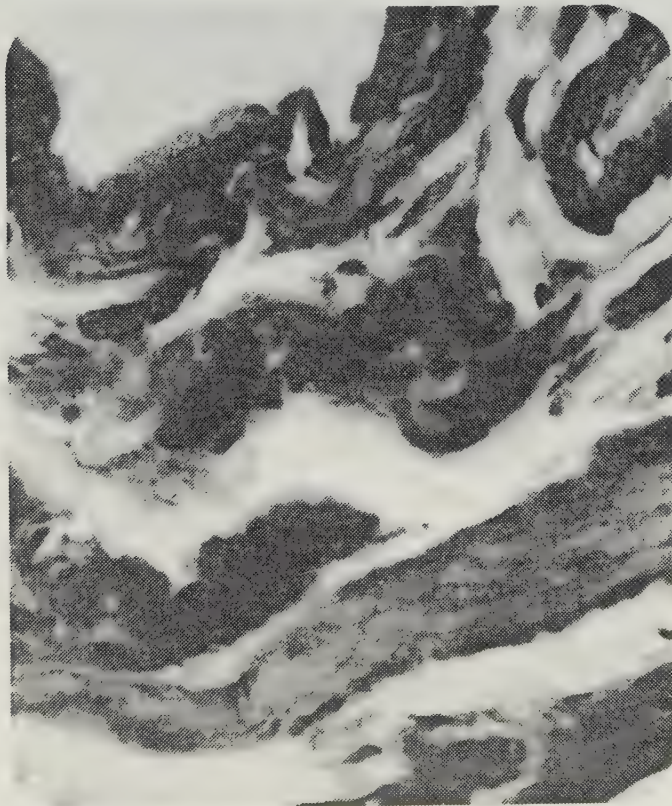


Abb. 11b: Gruppe 1
Harnblasenwand 6 Wochen alter Jungtiere
bei 400facher Vergrößerung

5 DISKUSSION

5.1 Diskussion der Methodik

Bei den vorliegenden Untersuchungen wurden histologische Serienschnitte zur Standardisierung hergestellt. Damit waren objektivierbare randomisierte histologische Präparate gegeben. Dieses Verfahren ist sinnvoll, um die Meßwerte vergleichend zu analysieren.

Die Präparate wurden mit einem halbautomatischen Datensystem erfaßt. Daneben existieren noch andere Verfahren:

1. die einfachste und preiswerteste Möglichkeit, morphometrische Daten zu erheben, stellt eine Kombination von Objekt- und Okularmikrometer dar. Ihre Nachteile sind die umständliche Datenerhebung und die komplizierte Umrechnung sowie Fehler durch ungenaues Nachzeichnen bei unruhigen Trennlinien.
2. Zur Erfassung von Strukturen mit einem Computer gibt es zum einen das oben besprochene Verfahren der halbautomatischen Systeme. Im Gegensatz zu den Meßokularen sind diese Computereinheiten wesentlich teurer. Ihre Vorteile sind das schnellere Erfassen der Daten sowie die Möglichkeit der simultanen statistischen Auswertung. Jedoch ist auch hier die Fehlermöglichkeit durch ungenaues Nachzeichnen bei unscharfen Trennlinien gegeben.
3. Neben den halbautomatischen Systemen werden vollautomatische angeboten. Mit Hilfe der Fernseh- und Computertechnik erhält man qualitativ hochwertige Analysen bei allerdings sehr hohen Kosten. Unter Verwendung eines Mikroskops wird ein Bild auf eine Fernsehbildaufnahmeröhre projiziert und in Signalfolgen digitalisiert, umgewandelt. Anhand der Grauwerte werden bestimmte Strukturen ausgewählt und

vermessen. Dazu sind jedoch Färbungen erforderlich, die sich in ihren Grauwerten gut unterscheiden, wie z.B. Trichromfärbungen und enzymhistochemische Reaktionen (10). Fehler durch Parallaxe oder ungenaues Nachzeichnen bei unscharfen Trennlinien können bei den vollautomatischen Analysen nicht auftreten. Somit ist ihre Genauigkeit wesentlich höher als bei den beiden zuvor besprochenen Verfahren.

Das für die oben aufgeführten Vermessungen verwendete "Videoplan"-Computersystem war mit einer speziell für morphometrische Untersuchungen entwickelten software bestückt. Damit wurden die Nieren- und Harnblasenvermessungen sowie die Harnleiterlängenbestimmung vorgenommen. Hierbei mußte ein Merkmal bei allen Präparaten hintereinander vermessen werden, da sonst die Programmfolge ständig geändert werden muß. Die aufgezeigten gruppenindividuellen und interindividuellen Meßwerte zeigen eine gute Standardisierung und Vergleichbarkeit. Vom praktischen Gebrauch her ist das verwendete, halbautomatische Bildanalysensystem neben dem günstigen Kostenfaktor für die durchgeführten reproduzierbaren histomorphometrischen Analysen anwendbar.

Im Vergleich dazu steht das bei den Harnleitern verwendete Meßprogramm, das in einer anderen Arbeit vorgestellt werden wird. Damit konnten an einem Ureter alle Daten hintereinander Übergangslos erhoben werden. Somit war ein geringerer Zeitaufwand erforderlich.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

Die oben besprochenen Untersuchungen haben gezeigt, daß Diuretika-Gaben während der Gravidität zu multiformen Veränderungen am harnableitenden System des Feten führen.

Die mittlere therapeutische Dosis von Chlortalidon liegt bei 1 bis 3 mg/kg KG (21, 68), toxische Dosen über 5 mg/kg KG (68, 69).

Therapeutische Dosen von Furosemid befinden sich bei 0,5 bis 2 mg/kg KG (1, 41). Toxische Schäden sind ab 50 mg/kg KG sicher nachweisbar (31).

Somit lagen die verabfolgten Dosen mit 100 mg/kg KG Chlortalidon und 40 mg/kg KG Furosemid in toxischen Bereichen. Da Chlortalidon und Furosemid eine sehr unterschiedliche Pharmakokinetik besitzen, ergänzten sich ihre Wirkungsprofile.

Bei Chlortalidon ist bisher noch kein teratogener Effekt aufgetreten (22), während unter Furosemid-Gabe Mißbildungen beschrieben worden sind (1).

Bei der Betrachtung der Gewichtszunahme der Muttertiere während der Gravidität fällt auf, daß die Werte von ihren Größenverhältnissen her mit jenen der Geburtsgewichte der Jungtiere zu vergleichen sind (s. Tab. 1 und Tab. 2). So wiesen jene Jungtiere, die in der letzten Schwangerschaftshälfte mit Diuretika behandelt worden waren (Gruppe 1 und Gruppe 3), sowie die Tiere der Kontrollgruppe leicht geringere Geburtsgewichte auf als jene der Gruppe 2.

Da die kindliche Nierenfunktion mit dem Gestationsalter korreliert (43) und im letzten Trimenon auf Diuretika funktionell wie die des Erwachsenen reagiert (25, 67, 79, 80), wäre eine gesteigerte Diurese des Feten mit folgender hypotoner Dehydratation eine Erklärung für niedrigere Geburtsgewichte. Demgegenüber stehen Untersuchungen bei Hydrops fetalis, bei denen die Plazenta

das mehrausgeschiedene Volumen sofort ersetzt, so daß es zu keinem nennenswerten Volumendefizit beim Feten kommen kann (25). Die Ernährung des Muttertieres mit Ringerlösung sowie eine ausreichende Kompensation des diuretischen Effektes durch vermehrte Flüssigkeitsaufnahme könnten eine Verminderung des Wasser- und Elektrolytverlustes bewirken. Jedoch wäre bei toxisch hohen Diuretika-Dosen eine Überschreitung der Homöostasefunktion beim Muttertier und damit auch der uteroplazentalen Einheit denkbar.

Wirkung der Diuretika auf die Niere

Bei makroskopischer Betrachtung der Nieren fielen keine morphologischen Veränderungen auf (s. Abb. 1).

Im Gegensatz zur sonst üblichen Größenbestimmung erfolgte bei den besprochenen Untersuchungen keine Volumenvermessung der Niere (63). Stattdessen wurden mit Hilfe einer Schublehre drei Durchmesser bestimmt, was vergleichbare Ergebnisse erbrachte. Dieser Untersuchungsgang wurde gewählt, weil sich die Präparate des ableitenden Harnsystems von neugeborenen Ratten von ihren Größenverhältnissen nicht zur Volumenbestimmung eignen.

Bei der mikroskopischen Aufarbeitung der Niere mußte von deren Rinde die Rindenwachstumszone abgegrenzt werden. Da diese sich histochemisch bei PAS-Reaktion stärker anfärbt, war sie schon in der Lupenvergrößerung deutlich zu erkennen (s. Abb. 2 und Abb. 3).

Bei den Glomeruli fanden sich in allen Gruppen vergleichbare Fallzahlen (s. Tab. 6). Jedoch bestanden deutliche Unterschiede im Reifungsgrad der Glomeruli (s. Tab. 6, Abb. 15). So waren diejenigen der Gruppe 1 am wenigsten ausdifferenziert und zeigten über die Gruppen 2 und 3 hinweg gegenläufige Ergebnisse bis zur Kontrollgruppe. Daß in der Kontrollgruppe ein Verhältnis von 50 % ausdifferenzierten zu 50 % undifferenzierten Glomeruli

aufzufinden war, zeigt, daß die Nieren neugeborener Ratten ihre Reifung noch nicht beendet haben. Diese Ergebnisse korrelieren mit denen der Rindenwachstumszone (s. Tab. 5). Findet doch in dieser die Nephronbildung statt.

Auffällig ist dort eine Flächenzunahme hauptsächlich der Gruppe 1, aber auch der Gruppen 3 und 2.

Auch dies ist als Zeichen einer möglichen Reifungsverzögerung zu werten. Die parallel damit einhergehende mikroskopisch vermessene Rindenflächenzunahme geht auf Kosten der Markfläche.

Dabei handelt es sich vermutlich nicht um teratogene Effekte, sondern um reaktive oder adaptive Mechanismen unklarer Ursache. Denkbar sind diuretikainduzierte Elektrolyt- oder Perfusionsstörungen der fetalen Niere. Als Ursache käme auch eine durch Dehydratation bedingte Hämokonzentration beim Muttertier und damit schlechterer Mikroperfusion der Plazenta, die unter Umständen zu einem relativen Sauerstoffmangel beim Feten führt, in Frage.

So führt eine experimentelle Hypokaliämie am embryonalen Harnsystem zu einer unvollständigen Aufzweigung der Ureterknospe (12). Daraus resultiert eine ungenügende Induktion des metanephrogenen Gewebes mit unvollkommener Ausdifferenzierung der Niere (12). Diese Induktion stellt jedoch die Grundvoraussetzung für eine regelrechte Ausdifferenzierung der Niere dar (27, 28, 73).

Die Plazenta besitzt eine hohe Pufferfunktion, die geringe Elektrolytverschiebungen beim Feten auszugleichen vermag (14, 62, 70). Dennoch kann es bei stark wirksamen Diuretika wie Chlortalidon und Furosemid zu Elektrolytstörungen beim Feten kommen, insbesondere zu Hypokaliämie (29, 42, 61).

Zudem reduzieren die o.a. Diuretika das mütterliche Plasmavolumen und induzieren auch bei dieser Elektrolytstörungen. Dabei stehen hypokaliämische sowie hyponatriämische Störungen im Vordergrund (1, 21). Beide Komponenten

könnten über eine Minderperfusion der Plazenta zu einer fetalen Mangelerkennung mit geringerem Sauerstoffangebot für den Feten führen (5, 24, 33, 61).

Als Maß für die Plazentafunktion kann die metabolische Clearance rate von Dehydroisoandrosteronsulfat angesehen werden. Untersuchungen haben gezeigt, daß jene bei Verabreichung von Diuretika parallel zur Plazentaminderperfusion abnimmt (24). Als Ursache für die plazentare Minderperfusion dürfte ursächlich der maternale Volumemangel - hypotone Dehydratation - sein. Dieser wird über Pressorezeptoren in der V. cava und den Vorhöfen an die kreislaufregulierenden Zentren des Zentralnervensystems im Hypothalamus gemeldet. Daraufhin erfolgt eine erhöhte ADH-Ausschüttung sowie eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zur Wasser- und Elektrolytreabsorption. Daneben kommt es zu einer sympathikusgesteuerten Vasokonstriktion mit verminderter Organdurchblutung, auch der uteroplazentaren Einheit.

Beim Feten kommt es nach diaplazentarer Übertragung der Diuretika (6, 7) ebenfalls zu einer um ein Mehrfaches gesteigerten Diurese (25). Jedoch zeigten Untersuchungen bei Hydrops fetalis, daß die fetalen Wasser- und Na^+ -Verluste nach Diuretika-Gabe transplazentar ausgeglichen werden (25, 67). Demnach scheint die fetale Homöostase durch transplazentare Vorgänge so weit geregelt zu sein, daß es bei geringeren Elektrolyt- und Wasserverschiebungen zu keinen schwerwiegenden Homöostaseproblemen des Feten kommt.

Normale Tubuli kollabieren postmortal in wenigen Sekunden, so daß man im histologischen Präparat das Lumen nicht mehr beurteilen kann. Deswegen wurde eine Reihe von Fixationsverfahren entwickelt, die das Lumen in vivo fixieren sollen. Die einfachste Möglichkeit ist das Auftropfen einer Fixationslösung, z.B. Formalin (54). Dieses Vorgehen hat den großen Vorteil der technischen

Einfachheit; jedoch findet sich eine gute Fixation mit offenen Tubuli meist nur bis in eine Tiefe von 200 μm (48). Bis in 400 μm zeigt sich eine teilweise Aufhebung der Lumenkollabierung (48).

Bei den vorliegenden Präparaten waren in der Aufsicht offene Tubuluslumina bei allen Gruppen erkennbar (s. Abb. 2 und Abb. 5). Die größten Lumina konnten in Gruppe 3 ausgemacht werden. Auch jene der Gruppen 1 und 2 waren deutlich größer als die der Leergruppe (s. Tab. 7).

Daneben fand sich eine geringe Zunahme der gesamten Tubuluswandausschnittsfläche (Gruppe 1). Nach Subtraktion der Lumenfläche von der gesamten Tubulusfläche erhielt man die Gewebefläche. Diese zeigte eine deutliche Flächenzunahme bei den Tieren der Gruppe 1 (s. Tab. 7).

Die Kernzählung pro Gewebefläche ergab für die Tiere der Gruppe 1 signifikant höhere, für die Gruppen 2 und 3 leicht höhere Kernzahlen als bei der Kontrollgruppe (s. Tab. 7). Die Kernzahlzunahme betrug bei Gruppe 1 über 60 %.

Ähnlich den Befunden der fetalen Glomeruli finden sich auch bei den fetalen Tubuli verschiedene Generationsstadien und damit unterschiedliche Reifegrade (3). Dies erschwert die histomorphometrische Auswertung. Um Meßfehler zu vermeiden, wurden die Tubuli unabhängig von ihrem Reifegrad nach dem im Abschnitt 3 besprochenen Schema vermessen. Bei gleichzeitiger Gewebe- und Kernzahlzunahme der proximalen Tubuli unter Diuretika-Therapie ist eine hyperplastische Reaktion im Sinne einer forcierten Diurese und damit erhöhter Stoffwechselleistung nicht auszuschließen. Dies entspräche den Ergebnissen an Harnstauungsniere. Dort kommt es in den proximalen Tubuli zu einer geringen Zunahme der mitotischen Zellaktivität mit folgender Zellkernzunahme (2). Daneben ist bei jenen eine heterogene Dilatation zu er-

kennen (2, 65). Denkbar wäre zudem eine direkt toxische Wirkung der Diuretika, wie sie von Furosemid bekannt ist (31). Dabei treten Tubuluszellnekrosen auf, die reparativ zu einer Hyperplasie im Sinne von Kernvermehrung in der Tubuluswand führen (31).

Im Gegenstromsystem der Niere besteht die Funktion der proximalen Tubuli in aktiver und passiver Rückresorption von gelösten Stoffen des Primärharns. So werden ca. 60 % des filtrierten Natriums samt begleitenden Anionen (hauptsächlich Chlorid und Bikarbonat) im proximalen Tubulus aktiv rückresorbiert. Auch die größte Menge an Kalium wird bereits im proximalen Tubulus aktiv resorbiert.

Zahlreiche Diuretika wirken durch Hemmung der Na^+ -Rückresorption. Parallel dazu wird die K^+ -Resorption vermindert. Furosemid hemmt hierzu zum einen die Na^+ - K^+ -ATPase, zum anderen das cAMP, wodurch die Permeabilität der Tubuluszelle gemindert wird (56). Daneben kommt es zu einer Inhibition der Karboanhydrase, wodurch die Wasserausscheidung gefördert wird. Diese Angriffspunkte am proximalen Tubulus sind bei hohen Dosen auch bei Chlortalidon aufzufinden. Somit potenzieren sich die beiden Diuretika in ihrer Wirkung am proximalen Tubulus.

Als Nebenwirkungen zeigen beide Diuretika Elektrolytverschiebungen, insbesondere Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypochlorämie sowie eine hypotone Dehydratation (21).

Fetale Elektrolytstörungen, insbesondere eine Hypokaliämie, können zu einer unvollkommenen Ausdifferenzierung der Niere führen (12). Denkbar wäre zudem eine konstante Mangelernährung der Plazenta aufgrund einer Hämokonzentration bei der Mutter sowie sekundär ein Ansprechen der fetalen Niere auf die Diuretika - besonders in der 2. Schwangerschaftshälfte.

Demgegenüber steht zum einen die elektrolytausgleichende Ernährung des Muttertieres mit Ringerlösung, zum anderen die Pufferfunktion der Plazenta, die fetale Elektrolytstörungen auszugleichen vermag.

Von Furosemid ist eine in hohen Dosen direkt epithel-toxische Wirkung bekannt (31). Durch Zellschädigung durch Wasser- und Elektrolytverluste kommt es zu einer tubulären Resorptionsinsuffizienz (31). Ausdruck davon sind postmortal weite Tubuluslichtungen. Ein solcher Effekt würde die - bei den im vorliegenden Versuch behandelten Tieren - deutliche Lumenzunahme des proximalen Konvolutes erklären.

Die festgestellten morphologischen Untersuchungsergebnisse sind anders als die bei mechanischer oder operativer Obstruktion des Harnleiters mit folgender Hydronephrose. Bei diesen finden sich erhebliche Gewebeuntergänge in der Niere mit Reduktion der Nephrone (40).

Wirkung der Diuretika auf den Ureter

Wie Untersuchungen zeigten, reagiert der Fet auf Diuretikagabe mit einer mehrfach gesteigerten Diurese (25, 80). Bei zunächst gleichbleibendem Ureterquerschnitt muß diese Volumenzunahme zu einer Druckbelastung des Ureters führen. Dieser kann bei längerem Bestehen eine Druckdilatation des Harnleiters folgen (34). Bei den o.a. Untersuchungen zeigte sich eine Radiuszunahme besonders deutlich bei den Tieren, die über die gesamte Gravidität therapiert wurden (Gruppe 1). An diesen war schon vom makroskopischen Aspekt eine deutliche Dilatation im proximalen Ureter sichtbar (s. Abb. 1b und Abb. 6b). Jedoch resultierte keine - wie für einen Megaureter zu erwarten gewesen wäre - signifikante Längenzunahme (s. Tab. 8).

Untersuchungen an Harnleiter-ligierten Feten ergaben neben einer proximalen Dilatation eine Hypertrophie der glatten Muskulatur im Bereich des Nierenbeckens (72).

Ebenfalls bei den Tieren der Gruppe 1 trat die prozentual größte Abnahme von absoluter Muskeldicke (-30 %) und absoluter Urotheldicke (bis -45 %) im proximalen Ureter auf (s. Tab. 9). Bei gleichzeitiger mäßiggradiger Kernzahlverminderung kommt die Frage auf, ob es sich um Dekompensationszeichen im Sinne einer kollagenen Degeneration handelt (15, 16), wie sie auch bei dysplastischen Ureteren auftritt.

Da andererseits eine Größenvermessung der Muskelzellen nicht vorgenommen wurde, kann eine Hyperplasie nicht sicher angenommen werden.

Bei vergleichbaren Untersuchungen wurde die Harnleiterdilatation als Anpassungsmechanismus an die erhöhte Druck-Volumenbelastung interpretiert, die - abhängig von der Einwirkungsdauer - zunächst zu einer adaptiven Hyperplasie und im weiteren Verlauf zu einer Ureter-schädigung im Sinne einer Atrophie führen kann (34). Bei Aussprossung des Harnleiters aus dem Wolff'schen Gang wächst dieser nach kranial auf das metanephrogene Gewebe zu. Dort erfolgt die Aufzweigung der Ureterknospe für die Verzweigung des Nierenbeckens. Somit muß das umgebende mesenchymale Gewebe, aus dem sich die Harnleiterwand differenziert, proximal lockerer angelegt sein als distal. Kommt es im Rahmen einer verstärkten Diurese zu einem Mißverhältnis zwischen anfallender Urinflut und Transportkapazität der Harnleiter, so wird das undifferenzierte mesenchymale periureterale Gewebe eher mit einer Dilatation reagieren als der distale festere Mesenchymmantel. In diesem Sinne wirkt die Volumentransportkapazität des Harnleiters funktionell obstruktiv, wobei sich im oberen Anteil aufgrund des weniger festen mesenchymalen Mantels eine Dilatation erklären läßt. Diese ist nicht sicher als Hyperplasie oder Hypertrophie zu erkennen. Sie führt als rein passiver

Dehnungsmechanismus zu einem proximal dilatierten Harnleiter, dessen Wandstrukturen - auch nach den o.a. Untersuchungen - keine sicheren Veränderungen nachweisen lassen. Daß die linken Ureteren im Vergleich eine stärkere Dilatation zeigen als die rechten, ist nicht als größere Neigung zur Dekompensation zu werten. Schon physiologischerweise besitzen die linken Ureteren einen größeren Radius (s. Tab. 9) (34, 64).

Wirkung der Diuretika auf die Harnblase

An den Harnblasen waren vom makroskopischen Aspekt und Füllungszustand keine ins Auge fallenden Veränderungen zu erkennen. Die Größenvariation war vom Füllungszustand abhängig (s. Tab. 10, Abb. 8 und Abb. 9).

Ähnlich den Ureterveränderungen dürfte die Ursache für Blasenwandveränderungen eine erhöhte Volumenbelastung sein. Eine vermehrte Blasenfüllung hat eine gesteigerte Miktionsrate zur Folge. Bei mikroskopischer Betrachtung der Harnblase sind Muskelzellzunahmen, besonders der Gruppe 1, nicht sicher auszuschließen (s. Tab. 10, Abb. 19 und Abb. 20).

Diese Tiere waren am längsten der Diuretika-Therapie ausgesetzt. Die vermehrte Blasentätigkeit könnte bei fehlendem Auslaßwiderstand zu einer vermehrten Aktivität des Detrusormuskels und damit einer Muskelzellzunahme führen.

Bei den Jungtieren (nach sechswöchiger Aufzucht) zeigen die Harnblasen ähnliche Befunde wie bei den neugeborenen Ratten. Auffallend ist eine Regressionstendenz der Muskelzellzahl (s. Tab. 11, Abb. 21).

Da diese Tiere normal, d.h. ohne weitere Behandlung, aufgezogen worden sind, spricht dieser Befund ebenfalls für einen adaptiven Mechanismus bei forcierter Diurese und damit indirekt wiederum für die direkte Wirksamkeit des Diuretikums auf die fetale Niere im Sinne einer forcierten Diurese.

5.3 · Schlußfolgerungen

Rekapituliert man alle Ergebnisse, so scheint die frühzeitige verstärkte Diurese die hauptsächlichste Ursache für Veränderungen am harnableitenden System des Feten zu sein. Sie führt durch eine erhöhte Druck-Volumenbelastung zur Dilatation des proximalen Harnleiters. Veränderungen an der Blasenwand im Sinne einer Hyperplasie oder Hypertrophie sind nicht sicher ausschließbar.

Daneben stehen die Reifungsverzögerungen des Nephrons im Vordergrund. Dieser Effekt scheint keine direkt teratologische oder toxikologische Diuretikawirkung zu sein. Wahrscheinlicher sind Elektrolytstörungen (besonders Hypokaliämie) mit Homöostasestörungen beim Feten durch Überschreitung der Plazentapufferfunktion.

Denkbar ist zudem eine durch Hämokonzentration und Elektrolytstörungen bei der Mutter bedingte Plazentaminderperfusion mit resultierender Mangelernährung des Feten. In der 2. Schwangerschaftshälfte kann es außerdem zur forcierten Diurese beim Feten im Sinne einer nichtadäquaten Reaktion auf die Diuretika-Gabe kommen. Direkt toxische Auswirkungen - besonders von Furosemid (Tubuluszellnekrose, reparative Vorgänge im Sinne von Kernvermehrung in der Tubuluswand) - sind nicht sicher ausschließbar.

Rückblickend erkennt man, daß unterschiedliche Reaktionsformen auf die Diuretika-Gabe - abhängig vom Zeitpunkt der Therapie - vorhanden sind. Die Bedeutung der einzelnen Befunde ist jedoch anhand der vorliegenden Untersuchungen schwierig zuzuordnen, zumal der molekulare Angriffspunkt und die Wirkung der Diuretika auf die einzelne Zelle nicht eindeutig geklärt sind. Lokalisiert werden kann lediglich der Wirkungsort am Nephron.

Mit diesen Untersuchungen ist die Bedeutung einzelner Wirkungsparameter der Diuretika nicht eindeutig zu klären.

Die Konstanz und Vergleichbarkeit der histomorphometrischen Strukturanalysen ergibt sich aus den durchgeführten Untersuchungen. Morphometrische Strukturanalysen sind damit unter Nutzung der kommerziell erhältlichen Computerprogramme und zusätzlicher Erweiterungen derselben eine wertvolle Hilfe für die durchgeführten Untersuchungsverfahren.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Die Wirkung der forcierten intrauterinen Diurese auf die Entwicklung des harnableitenden Systems des Rattenfeten wurde untersucht. Dazu wurde 34 graviden Wistar-Ratten während unterschiedlicher Gestationszeiten Chlor-talidon (100 mg/kg KG) und Furosemid (40 mg/kg KG) 1x/die per Schlundsonde verabreicht. 7 graviden Wistar-Ratten wurde während der gesamten Gravidität ein Vehikel (NaOH) gegeben.

Gruppe 1	Diuretika vom 01. bis 21. Tag post conceptionem
Gruppe 2	Diuretika vom 01. bis 10. Tag post conceptionem
Gruppe 3	Diuretika vom 11. bis 21. Tag post conceptionem
Gruppe K	Vehikel vom 01. bis 21. Tag post conceptionem

Nach der Spontangeburt wurden von 20 Würfen (5 pro Gruppe) je 1 weibliches und 1 männliches Neugeborenes nach dem Zufallsprinzip zur weiteren Untersuchung randomisiert entnommen.

Nach Formalinfixierung und sorgfältiger Präparation des harnableitenden Systems wurde dieses zunächst makroskopisch auf Veränderungen untersucht. Dazu wurden die Durchmesser der Nieren sowie der Harnleiterlängen bestimmt.

Nach Paraffineinbettung wurden alle 750 µm Serienschnitte von 5 µm Dicke angefertigt und mit der PAS-Reaktion gefärbt. Die histologischen Präparate wurden mit einem halbautomatischen Computersystem "Videoplan" (Firma Kontron) vermessen.

Die Untersuchungen haben zu folgenden Ergebnissen geführt:

An der Niere stehen Reifungsverzögerungen im Vordergrund. Eine frühzeitige Intensivierung der Diurese kann zu einer direkten forcierten inadäquaten Diurese beim Feten führen. Sekundär kann es durch eine Verminderung des Extrazellulärvolumens und Elektrolytstörungen bei der Mutter zu Mikroperfusionsstörungen der Plazenta kommen.

Die unreife Rattenniere zeigt bei Anwendung der Diuretika zu verschiedenen Gestationszeitpunkten unterschiedliche Befunde morphologischer Art, die sich anhand glomerulärer und tubulärer Reifungsstadien und Strukturanalyse quantifizieren lassen.

Die verstärkte Diurese führt zu einer erhöhten Druck-Volumenbelastung der ableitenden Harnwege. Daraus resultieren eine Dilatation besonders der proximalen Ureteranteile sowie eventuell eine Hyperplasie der Blasenwandmuskulatur als Zeichen verstärkter Diurese. Degenerative Veränderungen am Harnleiter wurden nicht festgestellt.

Die am ableitenden Harnsystem auftretenden Veränderungen scheinen nicht durch eine direkt toxische oder teratogene Diuretika-Wirkung hervorgerufen worden zu sein, sondern werden als funktionell adaptive Reaktion aufgefaßt, deren Ausmaß abhängig vom Zeitpunkt und der Anwendungsdauer der Diuretika ist.

7 TABELLARIUM

Tabelle 1

Gewichtszunahme der Muttertiere (g)

	n	$\bar{x}$	SD	Min	Max
Gruppe 1	5	112,2	11,46	100	133
Gruppe 2	5	119,2	8,57	108	129
Gruppe 3	5	93,8	11,89	80	109
Gruppe K	5	122,2	11,88	102	137

Tabelle 2

Geburtsgewichte der Jungtiere (g)

	n	$\bar{x}$	SD	Min	Max
Gruppe 1	10	4,99	0,32	4,50	5,51
Gruppe 2	10	5,70	0,27	5,44	6,14
Gruppe 3	10	5,25	0,29	4,78	5,98
Gruppe K	10	5,50	0,28	5,01	5,98

Tabelle 3

Makroskopische Nierengröße (cm)3.a) kranio-kaudaler Durchmesser

	n	$\bar{x}$	SD	Min	Max
Gruppe 1	10	0,493	0,031	0,446	0,540
Gruppe 2	10	0,522	0,025	0,470	0,550
Gruppe 3	10	0,504	0,022	0,470	0,536
Gruppe K	10	0,496	0,022	0,450	0,526

3.b) medio-lateraler Durchmesser

	n	$\bar{x}$	SD	Min	Max
Gruppe 1	10	0,275	0,024	0,250	0,320
Gruppe 2	10	0,281	0,032	0,240	0,350
Gruppe 3	10	0,276	0,016	0,250	0,306
Gruppe K	10	0,270	0,019	0,233	0,300

3.c) dorso-ventraler Durchmesser

	n	$\bar{x}$	SD	Min	Max
Gruppe 1	10	0,279	0,020	0,250	0,313
Gruppe 2	10	0,278	0,023	0,240	0,320
Gruppe 3	10	0,285	0,018	0,253	0,313
Gruppe K	10	0,277	0,029	0,236	0,330

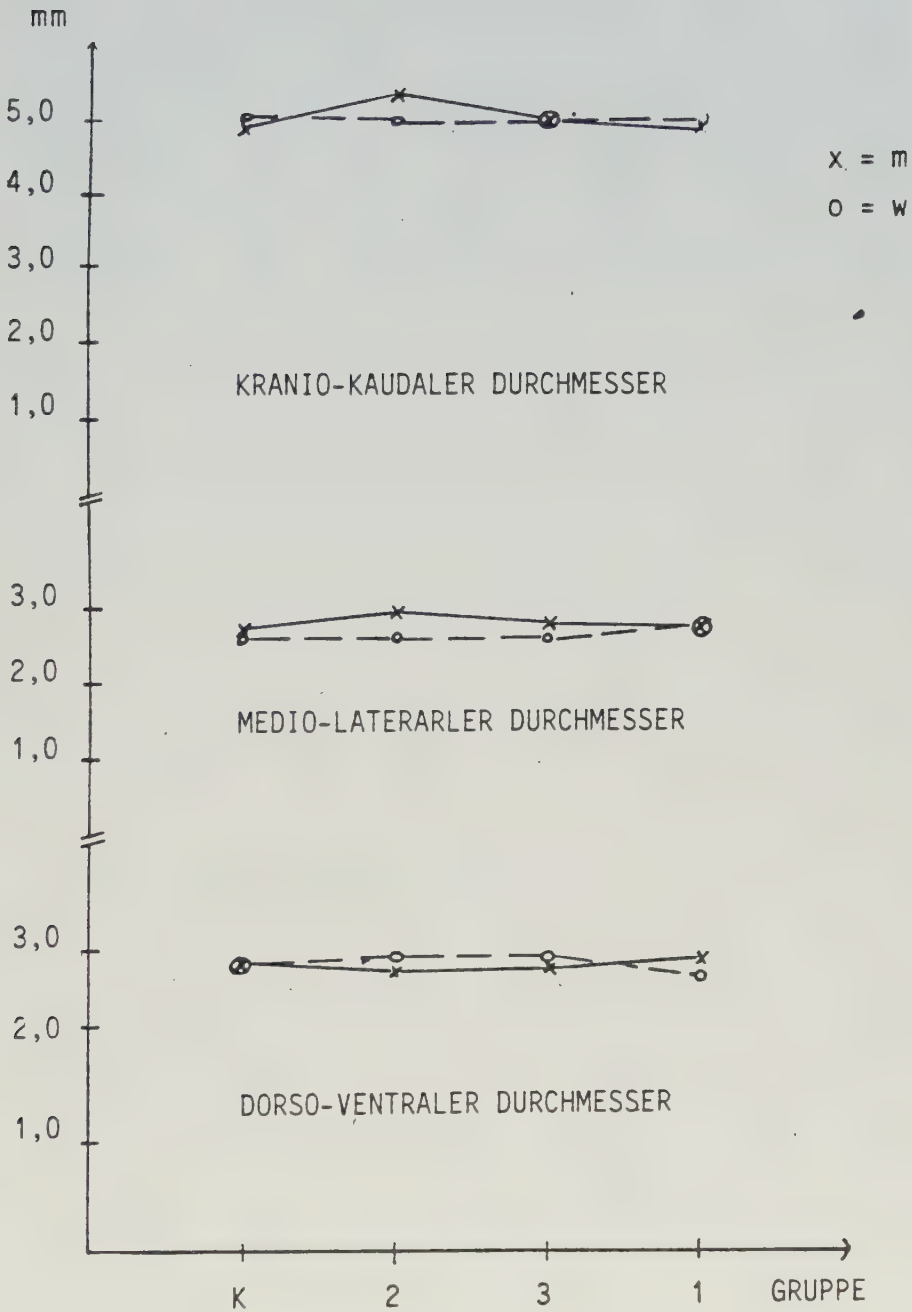


Abb. 12: Makroskopische Nierengröße
pro Gruppe je 5 weibliche und 5 männliche Tiere

Tabelle 4

Gesamte Rindenfläche (mm²)

	n	S _n	$\bar{x}$	SD	Min	Max
Gruppe 1	10	3	26,09	7,172	13,45	45,52
Gruppe 2	10	3	24,26	5,690	15,26	42,35
Gruppe 3	10	3	26,62	6,009	7,96	34,32
Gruppe K	10	3	23,40	6,350	9,35	37,80

Tabelle 5

Fläche der Rindenwachstumszone (mm²)

	n	S _n	$\bar{x}$	SD	Min	Max
Gruppe 1	10	3	8,65	2,327	4,67	14,48
Gruppe 2	10	3	6,41	2,206	2,52	12,08
Gruppe 3	10	3	7,30	2,301	1,46	10,54
Gruppe K	10	3	5,10	2,038	1,19	8,82

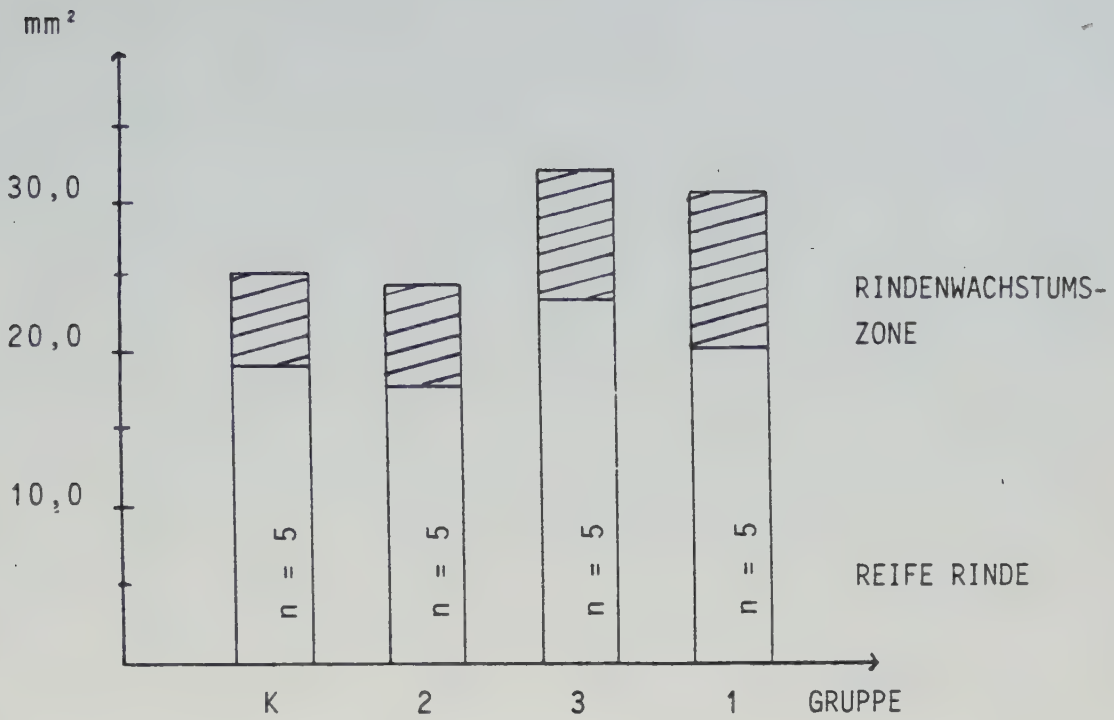


Abb. 13a: Nieren weiblicher Tiere
Rindenfläche

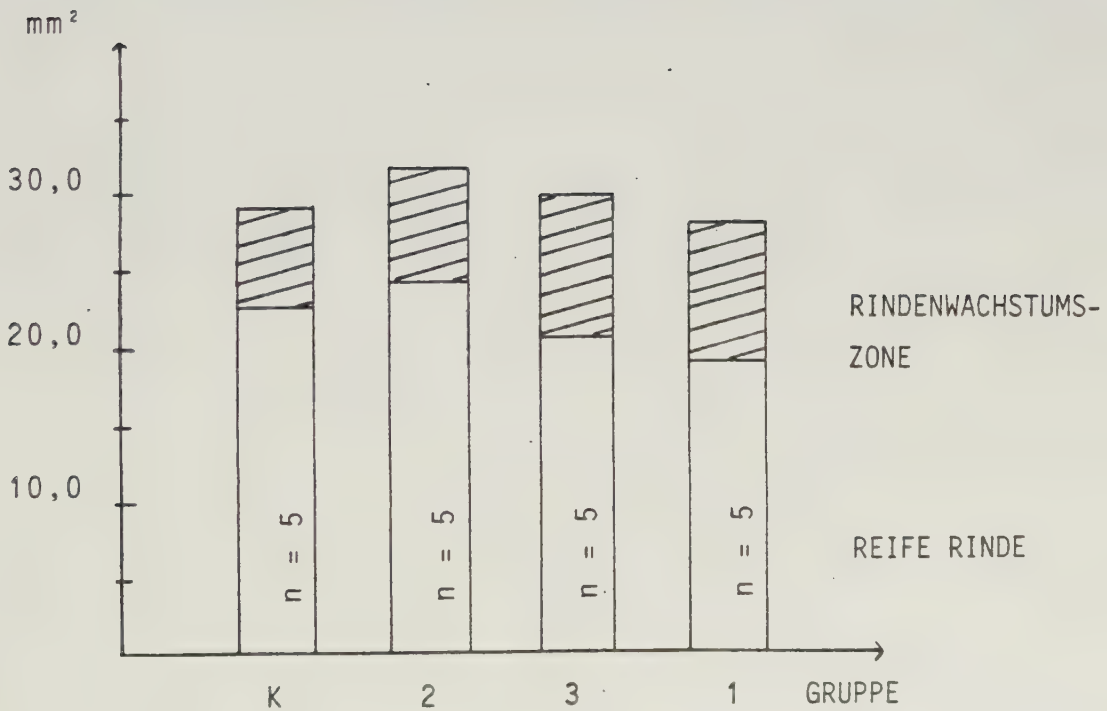


Abb. 13b: Nieren männlicher Tiere
Rindenfläche

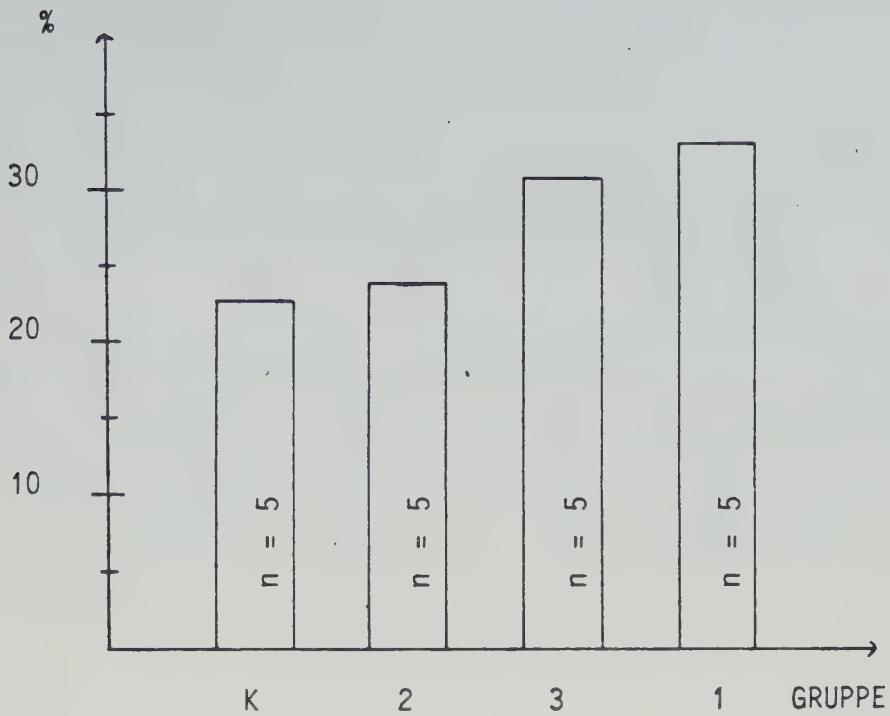


Abb. 14a: Nieren weiblicher Tiere
Prozentualer Anteil der Rindenwachstumszone
an der gesamten Rinde

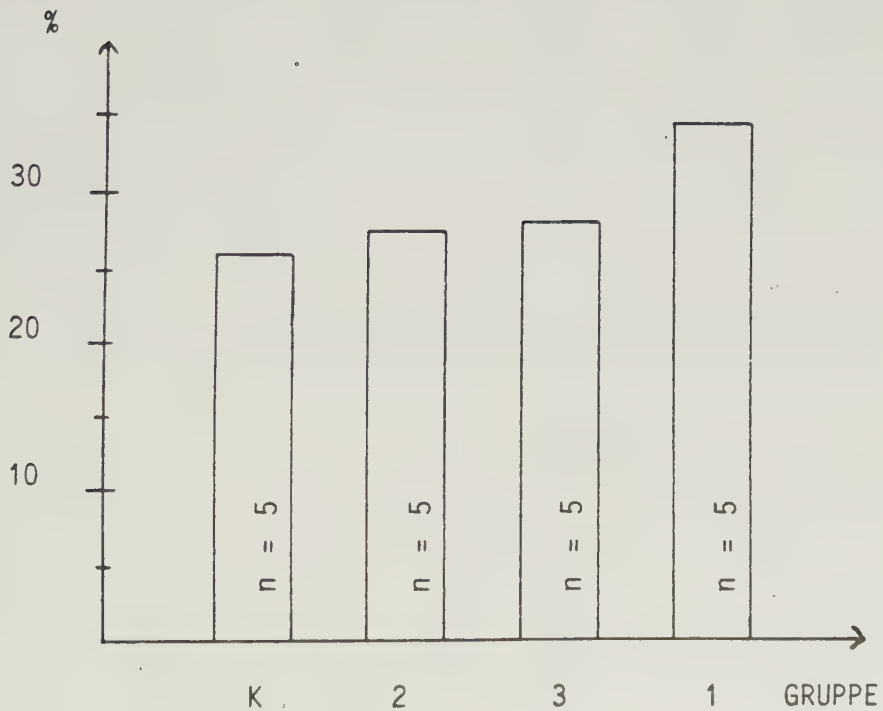


Abb. 14b: Nieren männlicher Tiere
Prozentualer Anteil der Rindenwachstumszone
an der gesamten Rinde

Tabelle 6

Glomeruli6.a) Anzahl der reifen Glomeruli

	n	S_n	$\bar{x}$	SD	Min	Max
Gruppe 1	10	3	21,50	10,16	8,0	49,0
Gruppe 2	10	3	25,03	10,85	5,0	55,0
Gruppe 3	10	3	28,47	10,21	4,0	58,0
Gruppe K	10	3	38,07	15,32	18,0	74,0

6.b) Anzahl der unreifen Glomeruli

	n	S_n	$\bar{x}$	SD	Min	Max
Gruppe 1	10	3	59,47	22,15	25,0	108,0
Gruppe 2	10	3	48,93	15,54	14,0	96,0
Gruppe 3	10	3	51,77	16,07	30,0	93,0
Gruppe K	10	3	40,20	14,39	14,0	69,0

6.c) Prozentuale Verteilung der Glomeruli

	n	S_n	Gesamtanzahl/ Schnitt	reife Glomeruli %	unreife Glomeruli %
Gruppe 1	10	3	80,97	26,55	73,45
Gruppe 2	10	3	74,00	33,78	66,22
Gruppe 3	10	3	76,00	37,46	62,54
Gruppe K	10	3	78,26	48,55	51,45

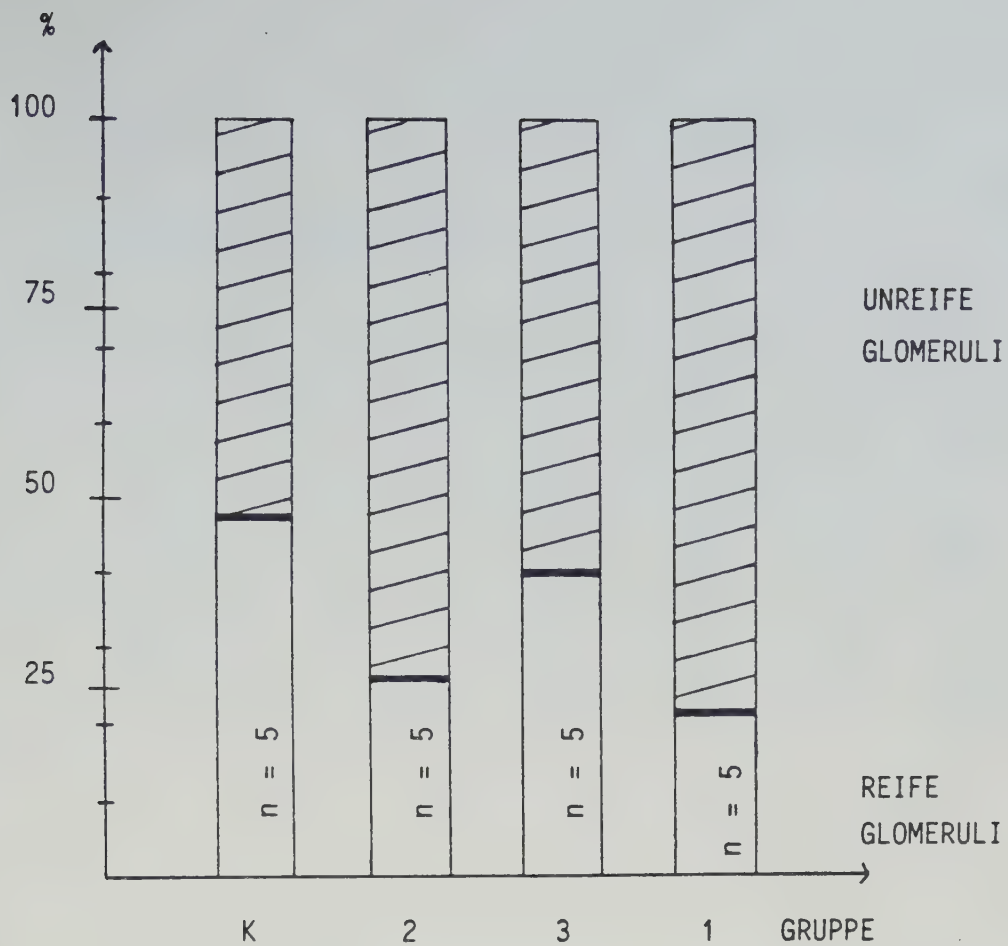


Abb. 15a: Nieren weiblicher Tiere
Prozentuale Verteilung der Glomeruli

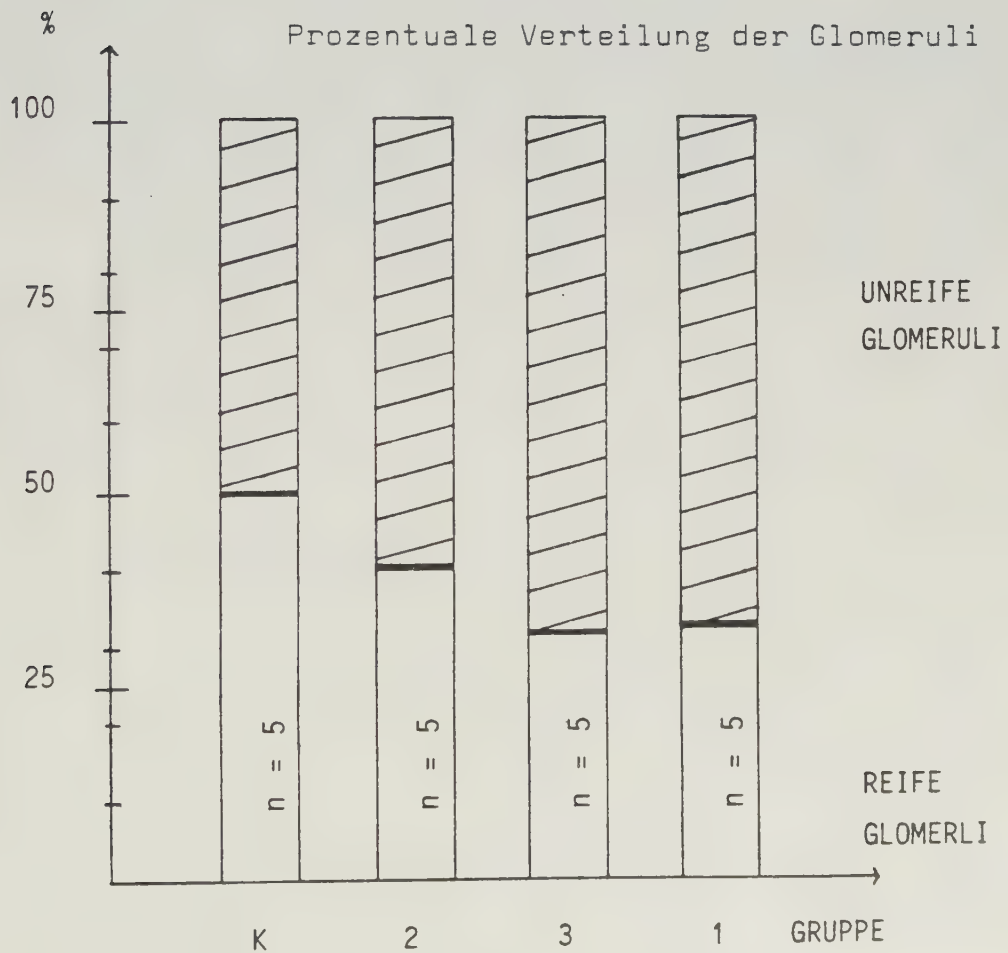


Abb. 15b: Nieren männlicher Tiere
Prozentuale Verteilung der Glomeruli

Tabelle 7

Proximale Tubuli7.a) Gesamtfläche (μm^2)

	n	S_n	$\bar{x}$	SD	Min	Max
Gruppe 1	10	3	1,049	0,301	0,456	2,303
Gruppe 2	10	3	0,913	0,299	0,310	2,079
Gruppe 3	10	3	0,936	0,353	0,326	2,231
Gruppe K	10	3	0,873	0,300	0,234	2,092

7.b) Gewebefläche (μm^2)

	n	S_n	$\bar{x}$	SD	Min	Max
Gruppe 1	10	3	0,871	0,274	0,287	1,915
Gruppe 2	10	3	0,771	0,250	0,182	1,622
Gruppe 3	10	3	0,732	0,283	0,220	1,687
Gruppe K	10	3	0,771	0,280	0,217	1,832

7.c) Lumenfläche (μm^2)

	n	S_n	$\bar{x}$	SD	Min	Max
Gruppe 1	10	3	0,162	0,139	0,001	0,916
Gruppe 2	10	3	0,142	0,109	0,003	0,930
Gruppe 3	10	3	0,204	0,124	0,006	0,753
Gruppe K	10	3	0,096	0,085	0,001	0,685

7.d) Kerne/Gewebefläche ($1/\mu\text{m}^2$)

	n	S_n	$\bar{x}$	SD	Min	Max
Gruppe 1	10	3	0,0105	0,0029	0,0058	0,0164
Gruppe 2	10	3	0,0079	0,0027	0,0051	0,0127
Gruppe 3	10	3	0,0078	0,0019	0,0056	0,0114
Gruppe K	10	3	0,0065	0,0011	0,0050	0,0089

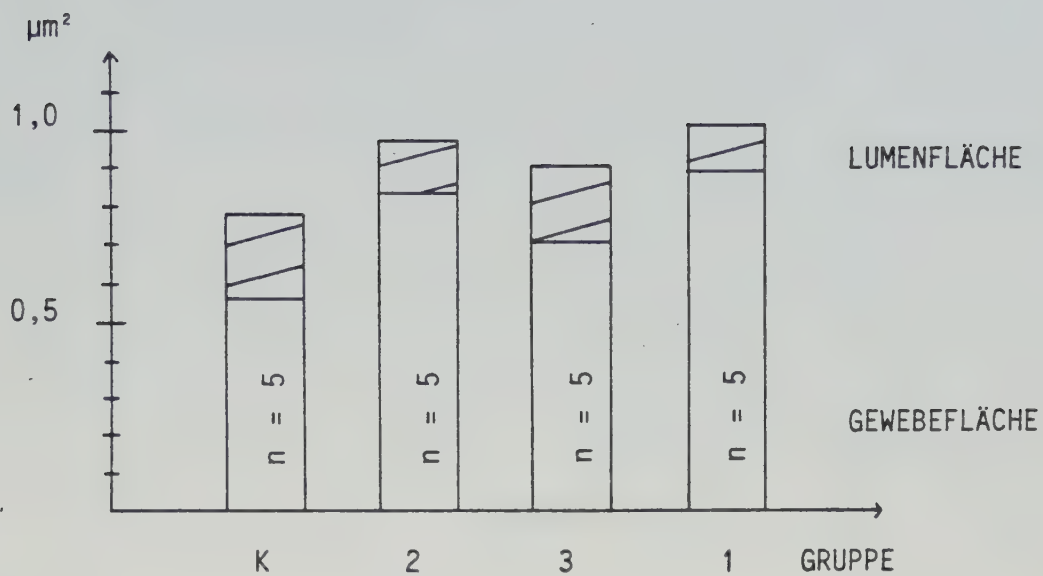


Abb. 16a: Nieren weiblicher Tiere
Fläche proximaler Tubuli

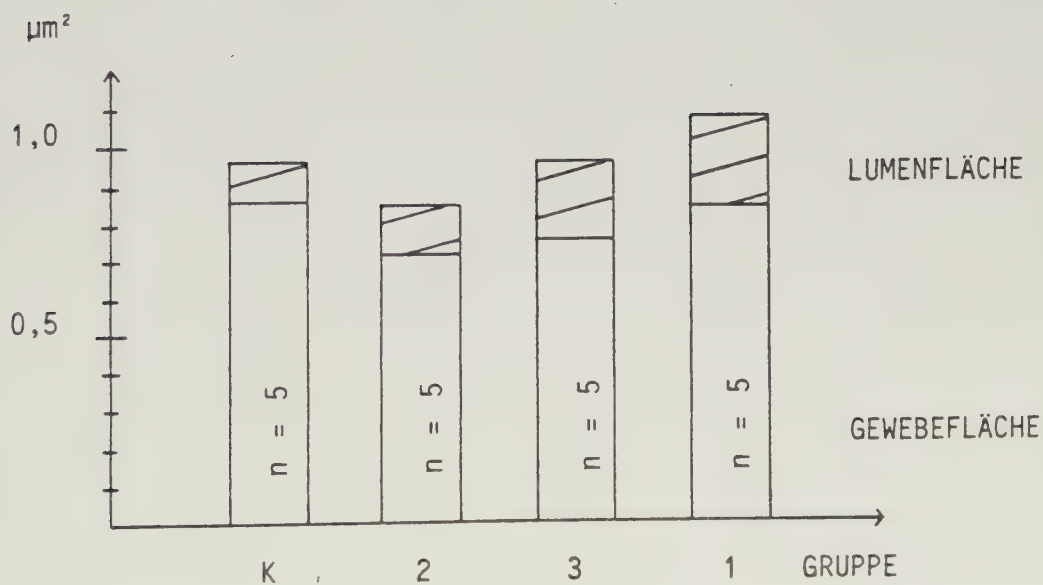


Abb. 16b: Nieren männlicher Tiere
Fläche proximaler Tubuli

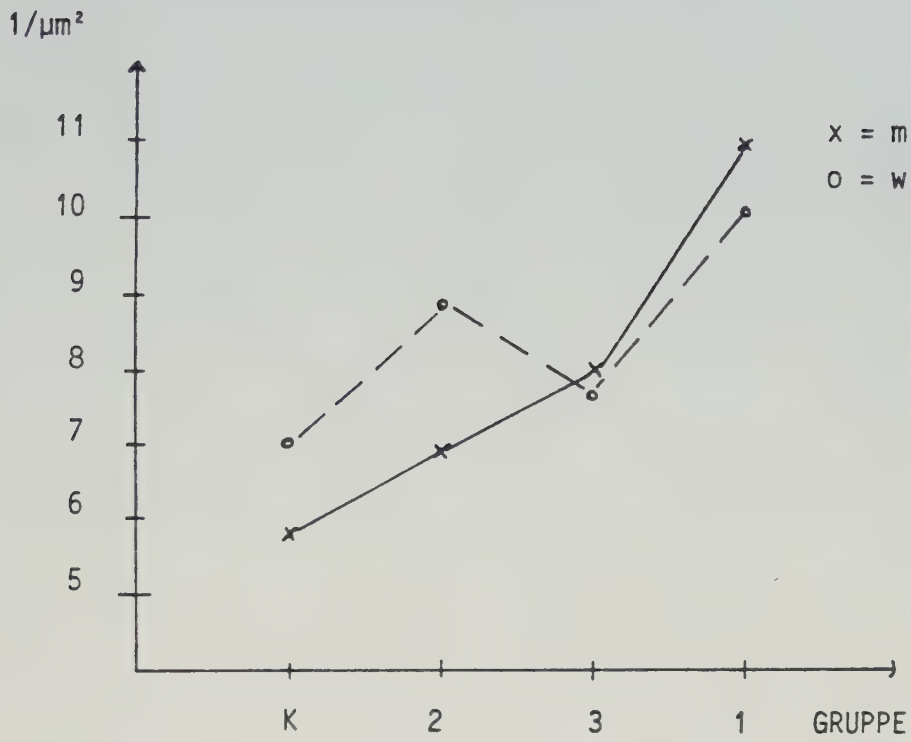


Abb. 17: Proximaler Tubulus - Kerne/Gewebefläche
pro Gruppe jeweils 5 weibliche und
5 männliche Tiere

Tabelle 8

Makroskopische Harnleiterlänge (cm)8.a) Rechter Harnleiter

	n	$\bar{x}$	SD	Min	Max
Gruppe 1	10	0,834	0,121	0,633	1,054
Gruppe 2	10	0,884	0,096	0,770	1,020
Gruppe 3	10	0,790	0,081	0,666	0,907
Gruppe K	10	0,821	0,088	0,701	0,964

8.b) Linker Harnleiter

	n	$\bar{x}$	SD	Min	Max
Gruppe 1	10	0,803	0,127	0,615	1,088
Gruppe 2	10	0,903	0,101	0,780	1,091
Gruppe 3	10	0,791	0,091	0,646	0,980
Gruppe K	10	0,797	0,080	0,666	0,940

Tabelle 9

Ureter-Querschnitte9.a) Gruppe 1Rechts

Schnitt	n		Radius (μm)	Muskel- dicke (μm)	Urothel- dicke (μm)	Kerne/Muskel- fläche ($1/\mu\text{m}^2$)
1	10	$\bar{x}$	203,0	17,17	18,30	0,019
		SD	64,3	6,14	8,45	0,003
		Min	122,2	10,29	9,99	0,014
		Max	297,9	30,38	37,05	0,023
		%		9,33	10,43	
2	10	$\bar{x}$	193,2	14,00	14,28	0,022
		SD	63,0	6,43	5,63	0,004
		Min	122,2	6,37	10,07	0,016
		Max	341,2	29,06	28,41	0,028
		%		7,46	7,51	
3	10	$\bar{x}$	149,7	13,32	13,25	0,022
		SD	26,5	5,28	6,72	0,005
		Min	100,6	6,04	4,14	0,016
		Max	185,9	20,78	28,19	0,028
		%		9,00	9,19	
4	10	$\bar{x}$	149,8	12,88	11,05	0,022
		SD	36,5	4,46	3,50	0,003
		Min	82,1	5,50	6,88	0,017
		Max	197,4	21,89	16,94	0,027
		%		8,66	7,67	
5	10	$\bar{x}$	133,1	12,34	14,52	0,023
		SD	27,9	3,46	5,26	0,004
		Min	101,9	5,05	8,71	0,014
		Max	199,9	17,21	22,22	0,028
		%		9,53	11,44	
6	10	$\bar{x}$	133,8	14,09	14,39	0,023
		SD	45,8	4,24	4,14	0,004
		Min	86,5	9,42	7,93	0,018
		Max	258,5	24,15	20,77	0,032
		%		10,95	11,63	

9.a) Gruppe 1 (Fortsetzung)Links

Schnitt	n		Radius (μm)	Muskel- dicke (μm)	Urothel- dicke (μm)	Kerne/Muskel- fläche ($1/\mu\text{m}^2$)
1	10	$\bar{x}$	289,3	12,72	11,78	0,020
		SD	115,2	4,07	2,30	0,003
		Min	164,2	6,97	8,26	0,014
		Max	494,0	18,33	15,46	0,275
		%		5,24	4,67	
2	10	$\bar{x}$	215,6	13,66	9,87	0,023
		SD	57,2	3,42	2,35	0,003
		Min	150,2	8,77	6,95	0,015
		Max	348,9	18,13	13,36	0,024
		%		6,66	4,88	
3	10	$\bar{x}$	179,0	12,55	8,46	0,022
		SD	46,2	3,59	2,21	0,005
		Min	136,9	7,41	4,44	0,014
		Max	275,0	19,48	11,31	0,027
		%		7,35	5,15	
4	10	$\bar{x}$	165,1	11,28	10,42	0,021
		SD	37,1	2,90	3,40	0,005
		Min	117,8	6,22	3,87	0,015
		Max	253,4	15,75	15,07	0,030
		%		8,30	7,53	
5	10	$\bar{x}$	151,0	11,97	10,80	0,020
		SD	36,0	3,33	1,59	0,004
		Min	102,5	8,35	8,25	0,013
		Max	212,6	15,25	13,27	0,025
		%		8,30	7,53	
6	10	$\bar{x}$	157,6	13,90	11,24	0,020
		SD	17,4	3,01	2,87	0,004
		Min	86,6	10,51	6,81	0,015
		Max	203,7	20,09	15,40	0,026
		%		9,46	7,53	

9.b) Gruppe 2Rechts

Schnitt	n		Radius (μm)	Muskel- dicke (μm)	Urothel- dicke (μm)	Kerne/Muskel- fläche ($1/\mu\text{m}^2$)
1	10	$\bar{x}$	157,5	19,44	22,82	0,025
		SD	53,3	4,83	7,31	0,009
		Min	99,9	13,08	11,43	0,011
		Max	187,8	26,61	35,01	0,037
		%		13,13	15,85	
2	10	$\bar{x}$	125,8	17,58	17,19	0,027
		SD	26,6	6,11	5,19	0,007
		Min	88,5	9,73	9,37	0,022
		Max	177,0	27,40	26,67	0,043
		%		14,24	14,13	
3	10	$\bar{x}$	130,9	15,36	15,39	0,027
		SD	37,2	3,83	3,56	0,007
		Min	92,9	9,59	11,22	0,019
		Max	216,5	21,34	23,07	0,039
		%		12,18	12,48	
4	10	$\bar{x}$	105,7	12,68	12,79	0,030
		SD	17,8	2,70	2,25	0,009
		Min	80,9	9,34	9,11	0,022
		Max	133,7	17,64	16,40	0,045
		%		12,39	12,56	
5	10	$\bar{x}$	105,9	12,79	13,87	0,029
		SD	18,5	2,92	3,37	0,009
		Min	82,8	7,56	9,22	0,021
		Max	141,3	16,41	18,28	0,046
		%		12,45	13,41	
6	10	$\bar{x}$	116,7	14,24	14,67	0,029
		SD	21,8	2,78	3,02	0,008
		Min	85,9	9,15	9,62	0,018
		Max	156,6	17,57	19,58	0,043
		%		12,46	12,82	

9.b) Gruppe 2 (Fortsetzung)Links

Schnitt	n		Radius (μm)	Muskel- dicke (μm)	Urothel- dicke (μm)	Kerne/Muskel- fläche ($1/\mu\text{m}^2$)
1	10	$\bar{x}$	196,7	15,25	15,75	0,027
		SD	58,4	4,81	5,53	0,007
		Min	101,2	7,68	9,41	0,014
		Max	282,7	21,15	29,00	0,038
		%		8,55	9,31	
2	10	$\bar{x}$	167,6	12,97	12,55	0,026
		SD	68,4	2,57	5,42	0,009
		Min	91,7	9,29	5,83	0,013
		Max	295,4	17,66	24,88	0,047
		%		9,11	8,90	
3	10	$\bar{x}$	156,4	12,13	12,17	0,025
		SD	42,8	3,54	2,21	0,008
		Min	103,1	7,26	9,74	0,017
		Max	257,2	18,18	15,97	0,037
		%		8,46	8,90	
4	10	$\bar{x}$	140,8	11,07	11,65	0,028
		SD	42,6	1,39	2,40	0,007
		Min	89,8	8,90	7,27	0,016
		Max	225,4	13,43	16,11	0,041
		%		9,85	10,21	
5	10	$\bar{x}$	124,4	10,66	10,56	0,029
		SD	41,4	2,97	4,11	0,006
		Min	79,3	5,41	3,81	0,021
		Max	185,9	13,89	18,86	0,044
		%		9,85	10,21	
6	10	$\bar{x}$	124,3	12,51	12,53	0,028
		SD	32,9	3,37	8,06	0,010
		Min	72,9	9,54	5,27	0,016
		Max	171,9	21,16	32,70	0,049
		%		10,76	11,27	

9.c) Gruppe 3Rechts

Schnitt	n		Radius (μm)	Muskel- dicke (μm)	Urothel- dicke (μm)	Kerne/Muskel- fläche ($1/\mu\text{m}^2$)
1	10	$\bar{x}$	193,9	16,17	31,14	0,020
		SD	70,2	5,26	17,07	0,008
		Min	115,9	11,65	14,64	0,003
		Max	364,1	29,04	63,57	0,028
		%		8,76	16,64	
2	10	$\bar{x}$	160,2	16,31	24,94	0,025
		SD	61,1	7,96	8,22	0,010
		Min	97,4	7,29	12,05	0,004
		Max	306,9	37,01	34,73	0,041
		%		10,16	16,94	
3	10	$\bar{x}$	143,9	12,43	20,35	0,027
		SD	57,1	3,89	4,83	0,012
		Min	90,4	4,07	12,47	0,006
		Max	287,8	17,55	26,68	0,053
		%		9,51	15,24	
4	10	$\bar{x}$	126,5	12,82	18,80	0,025
		SD	49,3	5,16	4,15	0,010
		Min	71,6	5,10	13,30	0,004
		Max	239,4	21,68	26,86	0,035
		%		9,70	15,92	
5	10	$\bar{x}$	118,1	11,62	22,11	0,024
		SD	43,0	6,65	6,94	0,009
		Min	85,3	3,63	16,76	0,004
		Max	227,9	27,83	41,06	0,033
		%		9,70	19,38	
6	10	$\bar{x}$	119,0	12,92	20,64	0,027
		SD	38,5	3,85	8,24	0,011
		Min	89,1	8,48	11,23	0,005
		Max	219,0	21,85	39,58	0,042
		%		11,00	17,57	

9.c) Gruppe 3 (Fortsetzung)Links

Schnitt	n		Radius (μm)	Muskel- dicke (μm)	Urothel- dicke (μm)	Kerne/Muskel- fläche ($1/\mu\text{m}^2$)
1	10	$\bar{x}$	161,4	15,86	25,23	0,023
		SD	45,5	7,07	10,44	0,005
		Min	115,2	3,26	10,43	0,015
		Max	249,6	24,94	47,35	0,030
		%		10,23	17,00	
2	10	$\bar{x}$	153,2	13,87	26,09	0,028
		SD	47,5	4,82	12,12	0,007
		Min	104,4	6,83	11,22	0,017
		Max	240,6	20,88	51,45	0,040
		%		9,61	18,02	
3	10	$\bar{x}$	153,7	11,22	16,82	0,030
		SD	48,2	2,45	4,82	0,020
		Min	112,0	7,33	10,30	0,016
		Max	233,0	14,75	24,00	0,086
		%		8,15	13,94	
4	10	$\bar{x}$	134,6	11,47	15,03	0,026
		SD	35,6	4,13	3,72	0,005
		Min	87,2	5,90	8,31	0,018
		Max	197,4	18,13	20,11	0,033
		%		10,87	13,94	
5	10	$\bar{x}$	111,6	11,89	15,00	0,027
		SD	22,3	2,75	4,11	0,006
		Min	77,0	8,38	10,61	0,017
		Max	149,6	15,77	24,94	0,036
		%		10,12	17,69	
6	10	$\bar{x}$	119,8	11,95	20,63	0,028
		SD	36,3	6,85	9,73	0,007
		Min	73,5	4,57	9,49	0,019
		Max	189,7	29,11	43,89	0,039
		%		10,12	17,69	

9.d) Gruppe KRechts

Schnitt	n		Radius (μm)	Muskel- dicke (μm)	Urothel- dicke (μm)	Kerne/Muskel- fläche ($1/\mu\text{m}^2$)
1	10	$\bar{x}$	160,3	19,00	24,78	0,022
		SD	51,7	6,18	7,26	0,004
		Min	113,3	11,14	13,06	0,016
		Max	276,3	33,34	38,14	0,031
		%		13,02	17,31	
2	10	$\bar{x}$	140,3	14,95	21,18	0,025
		SD	41,4	4,62	5,70	0,006
		Min	91,7	5,47	13,35	0,012
		Max	205,0	22,00	29,03	0,036
		%		11,91	16,56	
3	10	$\bar{x}$	132,9	15,46	17,85	0,025
		SD	38,1	3,54	5,04	0,005
		Min	98,7	8,80	10,67	0,018
		Max	211,4	19,80	24,48	0,030
		%		12,25	14,31	
4	10	$\bar{x}$	111,7	13,28	15,75	0,025
		SD	17,8	3,04	4,72	0,004
		Min	94,2	9,63	7,42	0,020
		Max	136,2	18,84	21,46	0,031
		%		12,09	14,59	
5	10	$\bar{x}$	113,4	12,76	15,47	0,024
		SD	26,4	4,65	5,87	0,004
		Min	88,5	5,68	9,07	0,018
		Max	174,4	20,44	30,05	0,031
		%		11,37	13,75	
6	10	$\bar{x}$	108,4	13,52	15,56	0,026
		SD	14,6	5,06	5,45	0,005
		Min	75,4	8,14	10,33	0,020
		Max	125,4	22,74	24,86	0,035
		%		12,65	14,78	

9.d) Gruppe K (Fortsetzung)Links

Schnitt	n		Radius (μm)	Muskel- dicke (μm)	Urothel- dicke (μm)	Kerne/Muskel- fläche ($1/\mu\text{m}^2$)
1	10	$\bar{x}$	171,6	16,69	21,12	0,024
		SD	55,8	6,87	7,17	0,005
		Min	109,5	4,00	9,86	0,017
		Max	261,0	23,79	31,31	0,030
		%		11,27	14,06	
2	10	$\bar{x}$	139,5	15,84	16,64	0,024
		SD	33,6	3,70	4,36	0,005
		Min	100,6	9,58	9,20	0,016
		Max	188,4	19,87	24,57	0,032
		%		12,07	12,92	
3	10	$\bar{x}$	134,5	13,08	15,65	0,025
		SD	33,5	4,17	4,72	0,005
		Min	99,9	4,16	10,62	0,020
		Max	205,0	17,52	26,45	0,035
		%		9,97	11,71	
4	10	$\bar{x}$	126,1	11,65	13,79	0,027
		SD	26,6	3,92	3,29	0,004
		Min	85,3	4,23	9,70	0,021
		Max	173,1	17,59	20,23	0,032
		%		9,97	11,71	
5	10	$\bar{x}$	119,2	12,74	14,55	0,027
		SD	23,9	3,72	7,23	0,007
		Min	95,5	4,53	5,55	0,019
		Max	162,3	17,68	27,89	0,037
		%		10,98	13,07	
6	10	$\bar{x}$	116,1	12,27	15,61	0,026
		SD	28,7	3,29	6,95	0,005
		Min	91,7	8,24	6,02	0,020
		Max	168,1	16,97	30,60	0,035
		%		11,24	14,85	

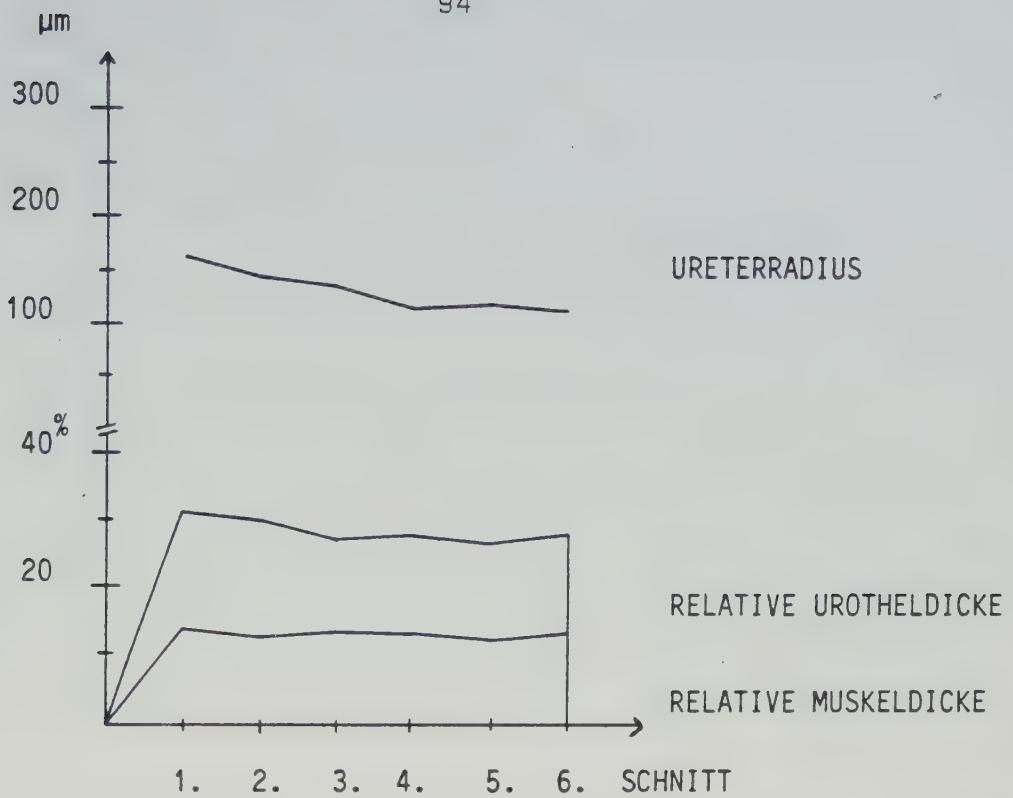


Abb. 18a: Kontrollgruppe
Rechter Ureter, n = 10

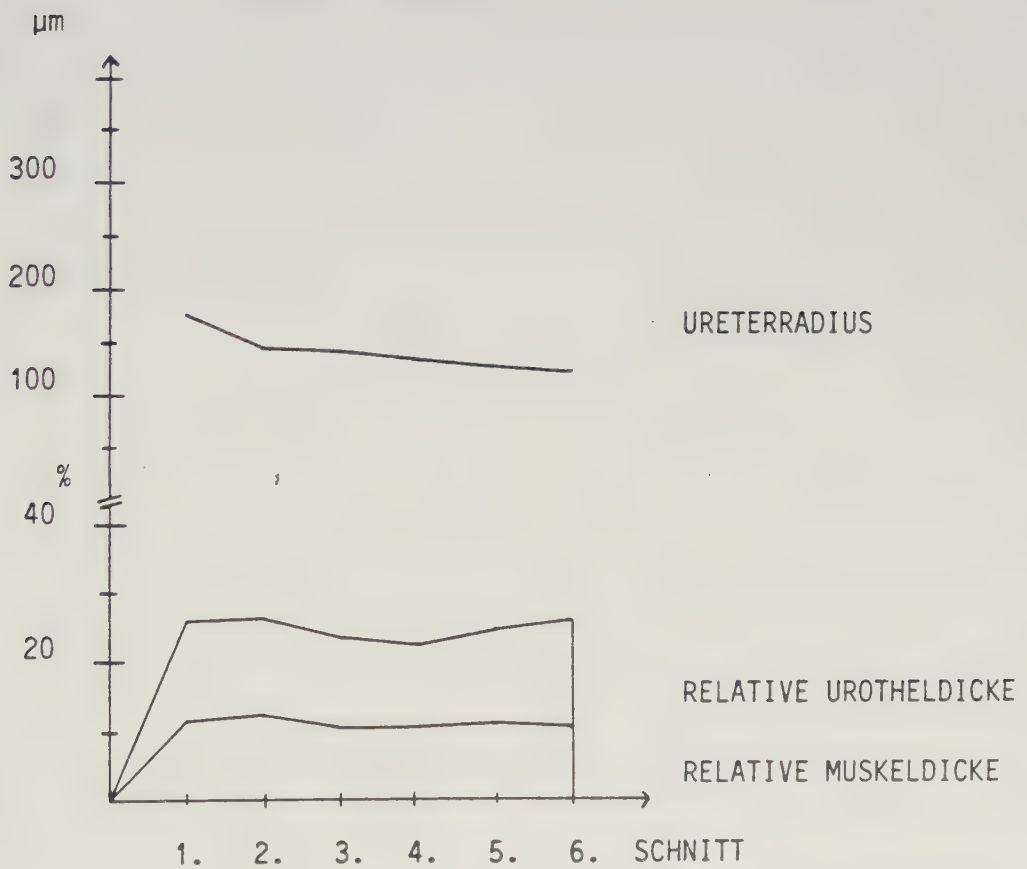


Abb. 18b: Kontrollgruppe
Linker Ureter, n = 10

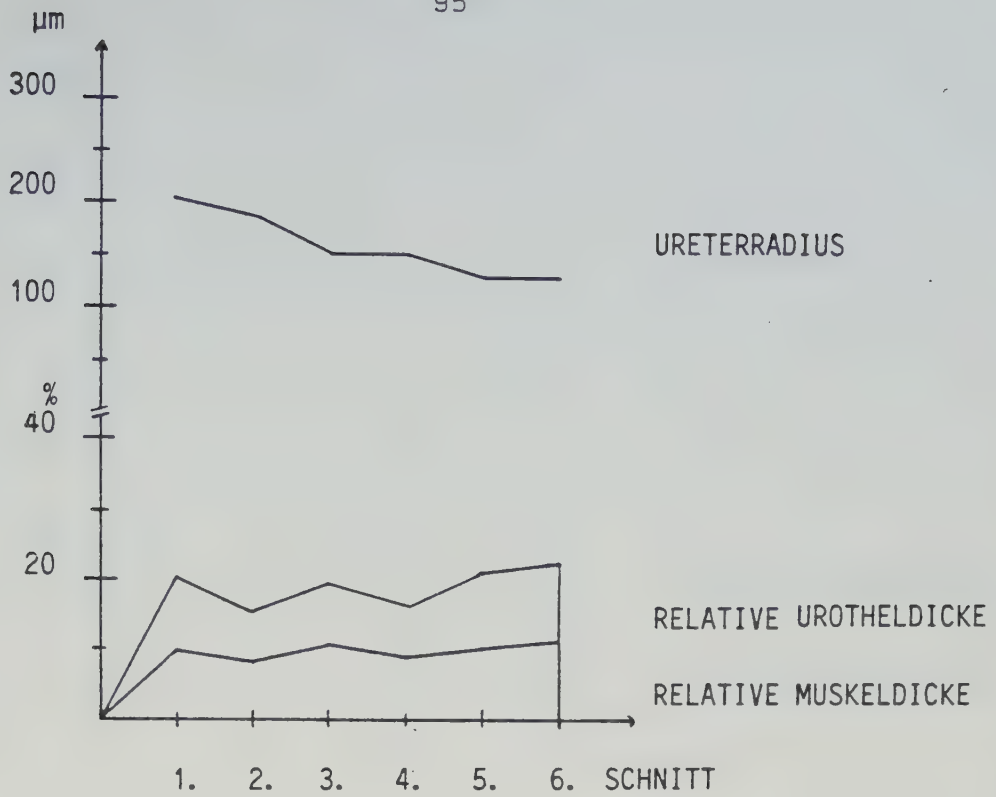


Abb. 18c: Gruppe 1
Rechter Ureter, n = 10

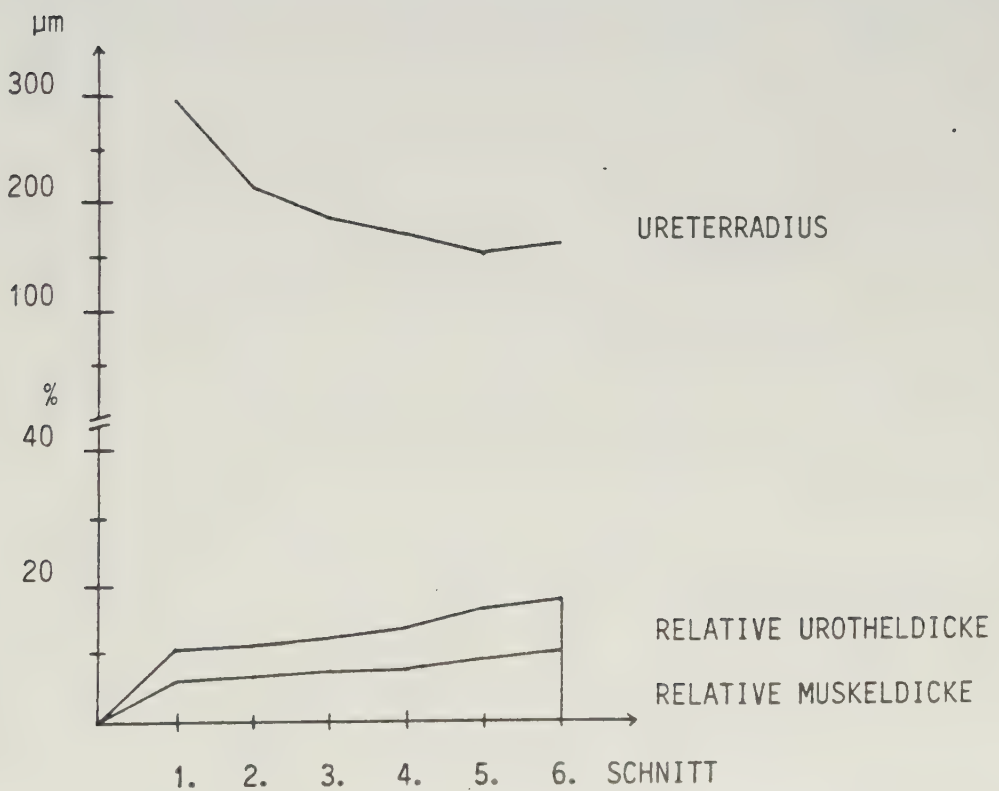


Abb. 18d: Gruppe 1
Linker Ureter, n = 10

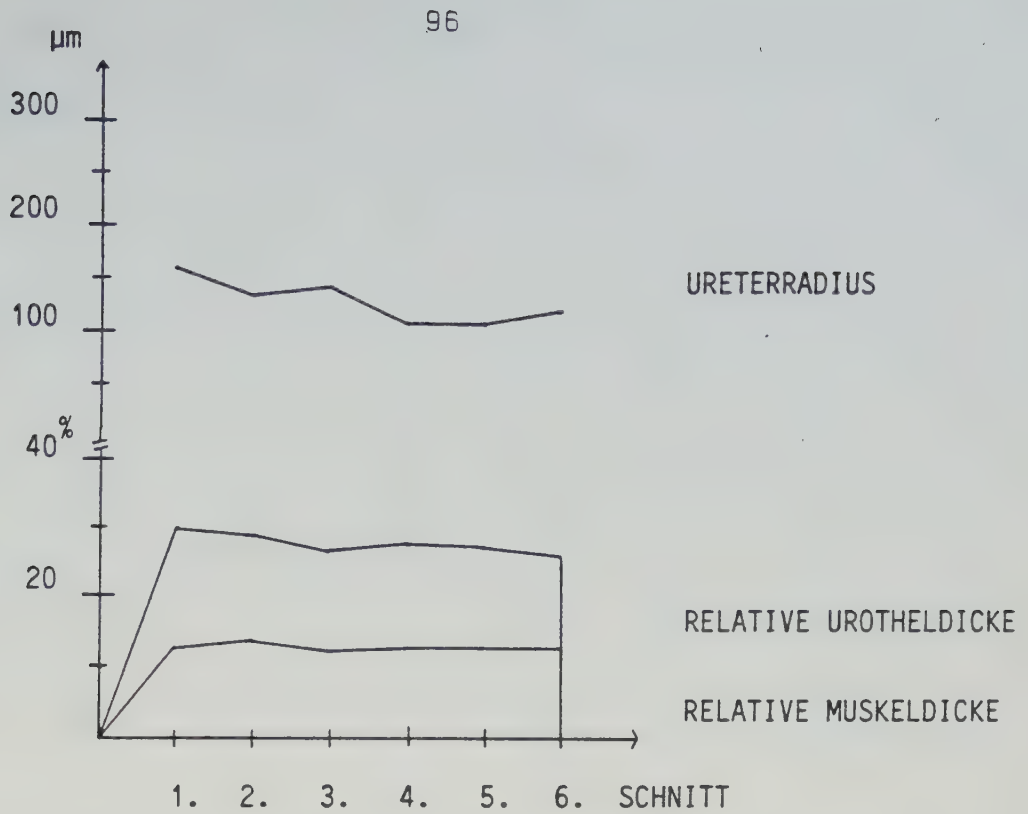


Abb. 18e: Gruppe 2
Rechter Ureter, n = 10

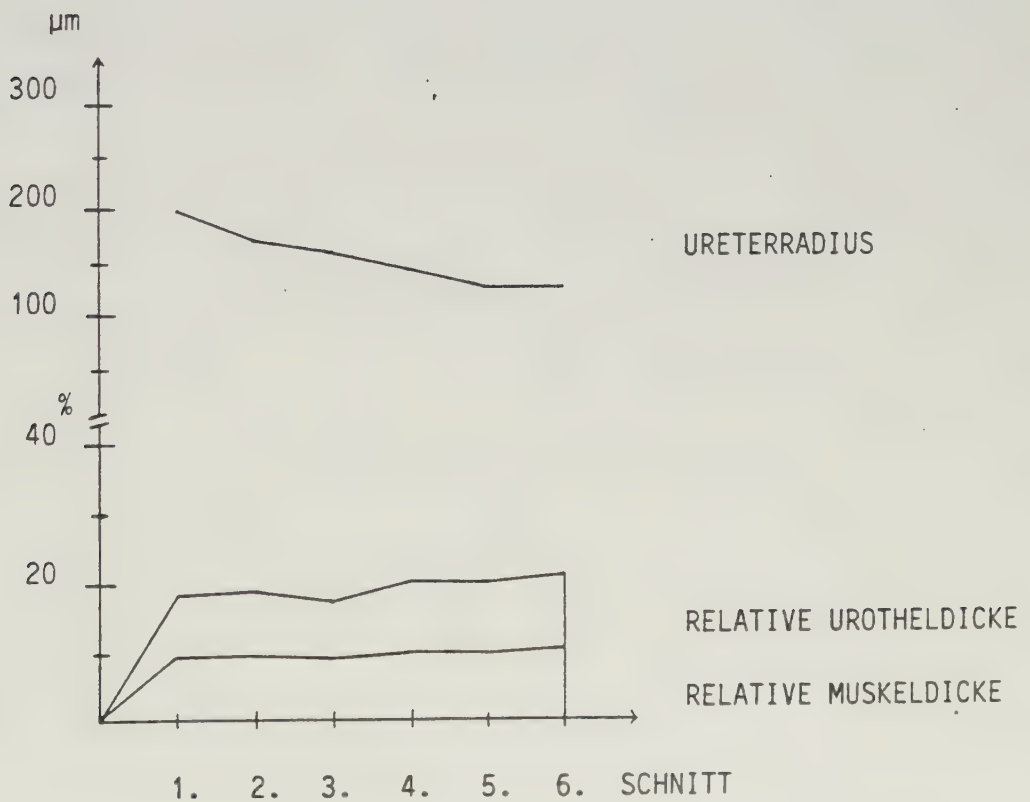


Abb. 18f: Gruppe 2
Linker Ureter, n = 10

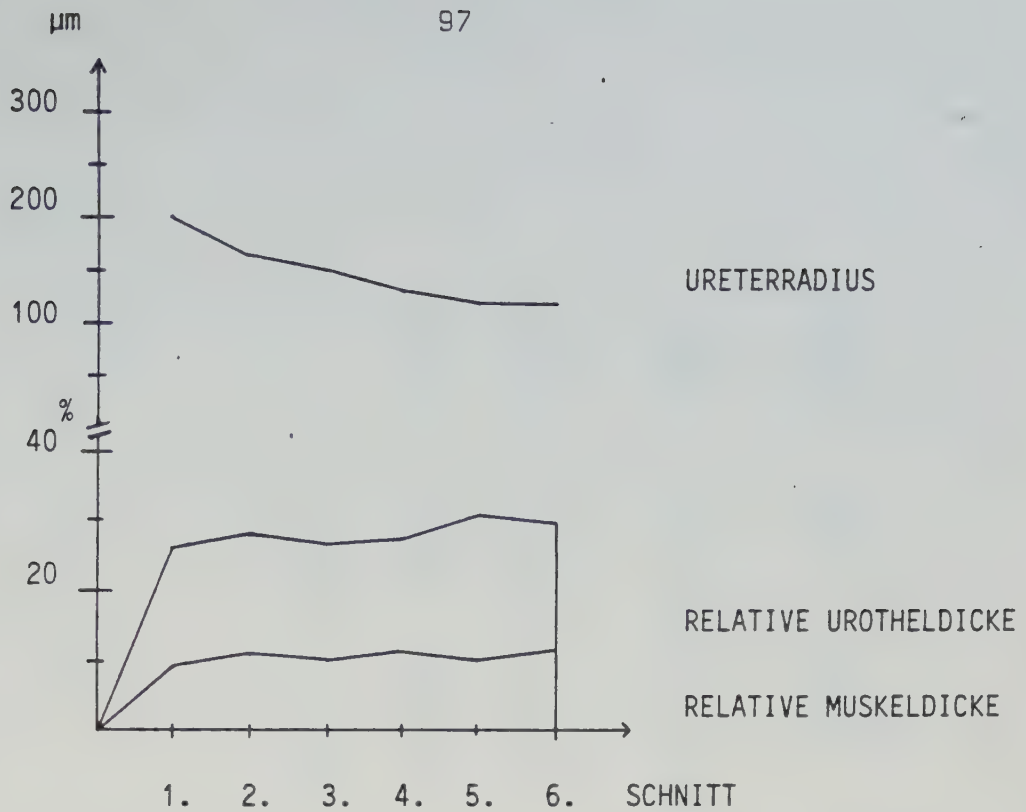


Abb. 18g: Gruppe 3
Rechter Ureter, n = 10

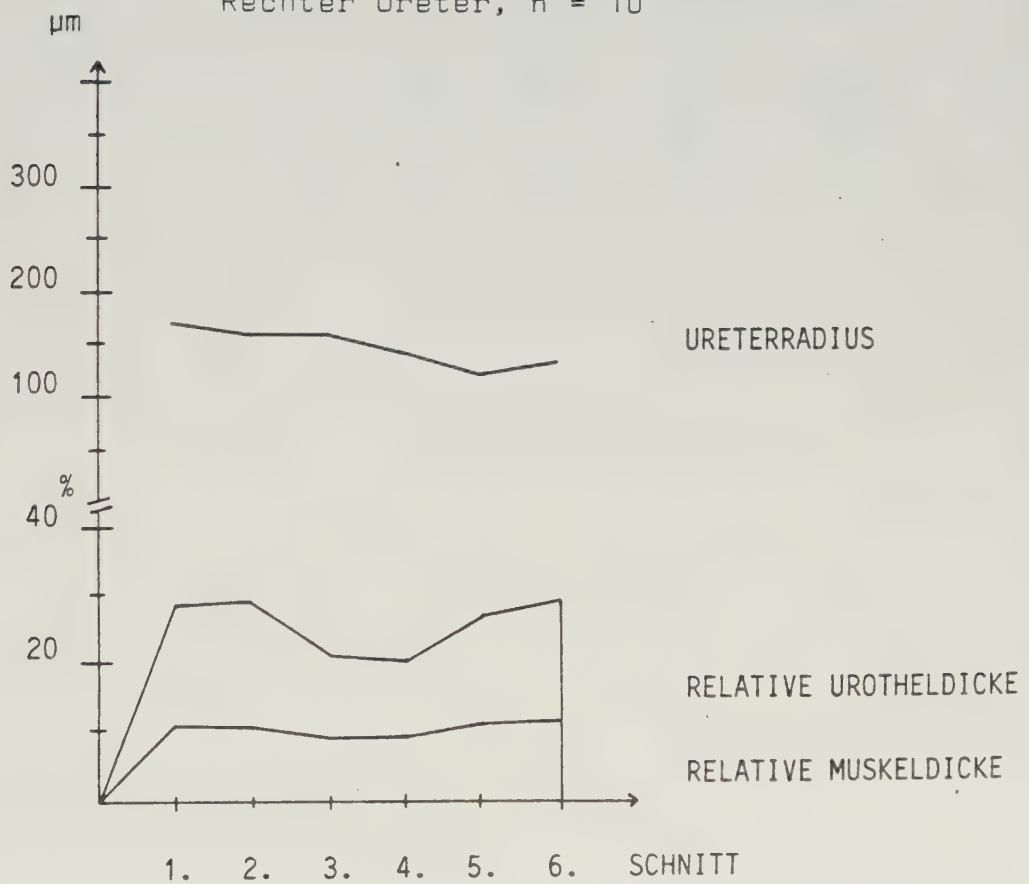


Abb. 18h: Gruppe 3
Linker Ureter, n = 10

Tabelle 10

Harnblase

Gruppe	n	S _n		max.Ø (mm)	Muskel- fläche (mm ²)	Urothel- fläche (mm ²)	Kerne/Muskel- fläche (1/µm ²)
1	10	1	$\bar{x}$	2,83	0,537	0,287	0,020
			SD	0,63	0,254	0,122	0,006
			Min	1,63	0,173	0,149	0,010
			Max	3,61	0,902	0,505	0,035
			%		6,71	3,58	
2	10	1	$\bar{x}$	3,23	0,641	0,377	0,016
			SD	0,95	0,255	0,171	0,006
			Min	1,53	0,257	0,170	0,007
			Max	4,78	0,984	0,626	0,028
			%		6,14	3,61	
3	10	1	$\bar{x}$	2,75	0,528	0,252	0,013
			SD	0,81	0,151	0,064	0,005
			Min	1,58	0,351	0,157	0,004
			Max	3,84	0,724	0,353	0,029
			%		6,98	3,37	
K	10	1	$\bar{x}$	2,86	0,595	0,234	0,013
			SD	0,63	0,250	0,103	0,004
			Min	1,94	0,303	0,104	0,006
			Max	3,67	1,037	0,411	0,023
			%		7,27	2,86	

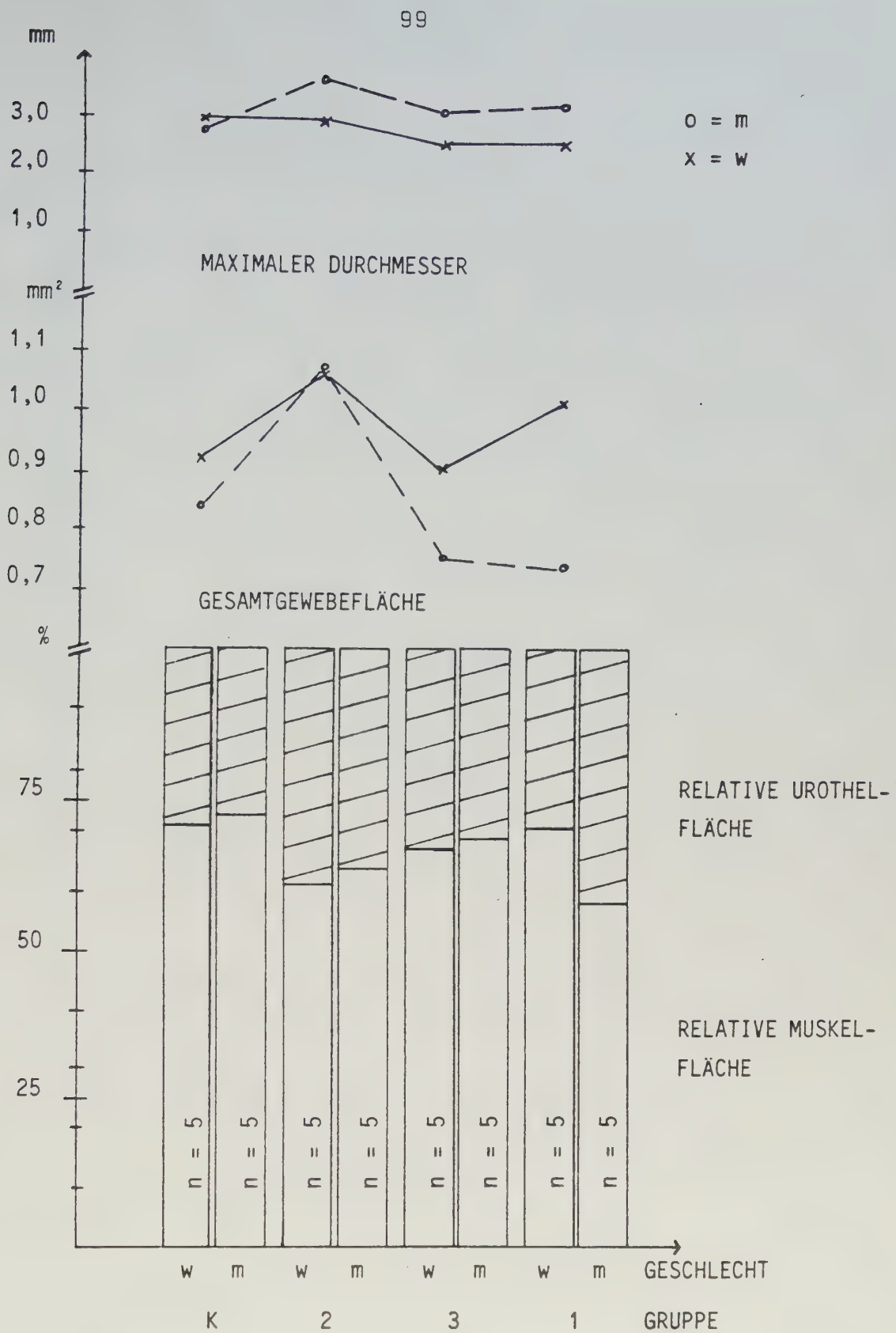


Abb. 19: Harnblasen

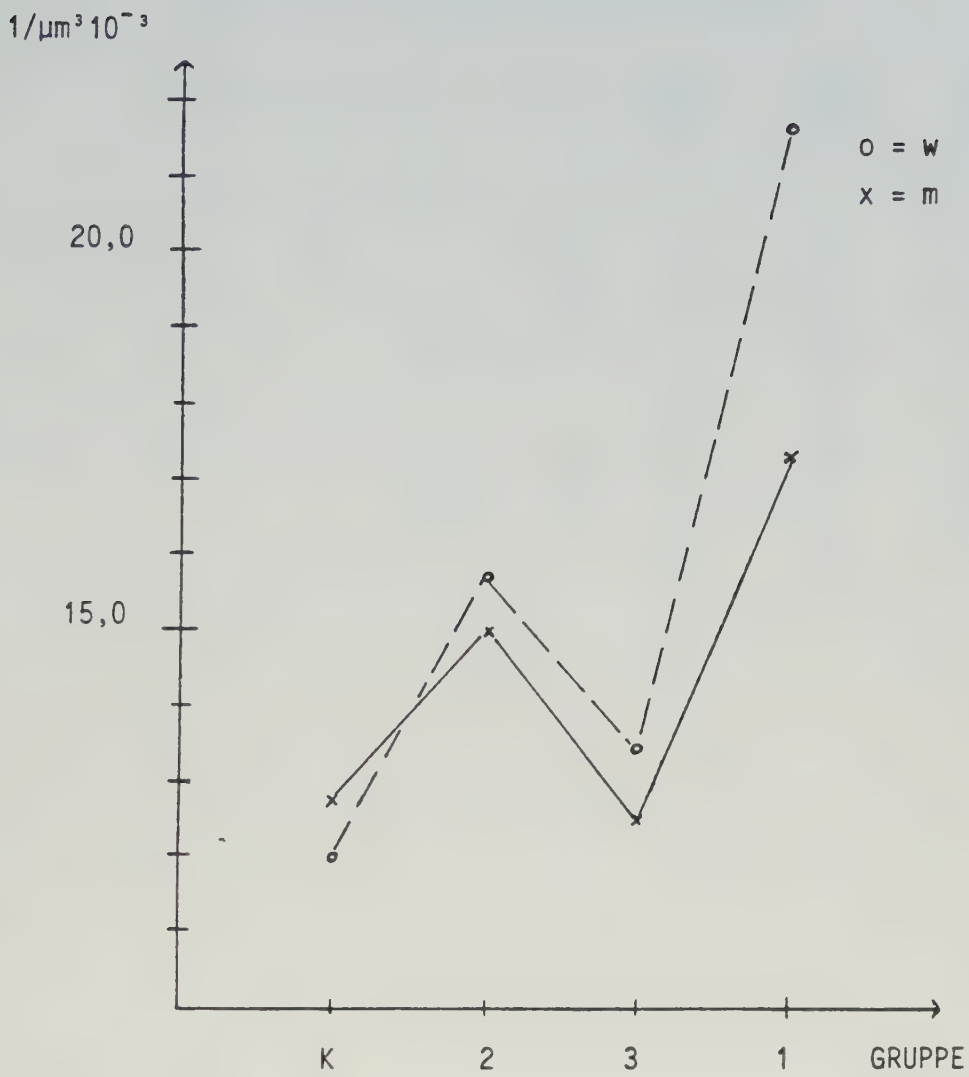


Abb. 20: Harnblasen - Kerne/Muskelfläche
pro Gruppe jeweils 5 weibliche und
5 männliche Tiere

Tabelle 11

Harnblase 6 Wochen alter Jungtiere

Gruppe	n	S _n	max.Ø (cm)	Muskel- fläche (cm ²)	Urothel- fläche (cm ²)	Kerne/Muskel- fläche (1/µm ²)	
I	10	1	$\bar{x}$	10,36	7,21	1,94	0,017
			SD	3,43	6,13	0,68	0,008
			Min	5,39	3,83	0,87	0,007
			Max	15,55	16,33	3,20	0,044
			%		6,72	1,81	
K	10	1	$\bar{X}$	9,93	5,66	2,16	0,014
			SD	2,87	2,76	1,26	0,007
			Min	4,73	0,99	0,60	0,005
			Max	13,37	10,85	4,50	0,035
			%		5,74	2,19	

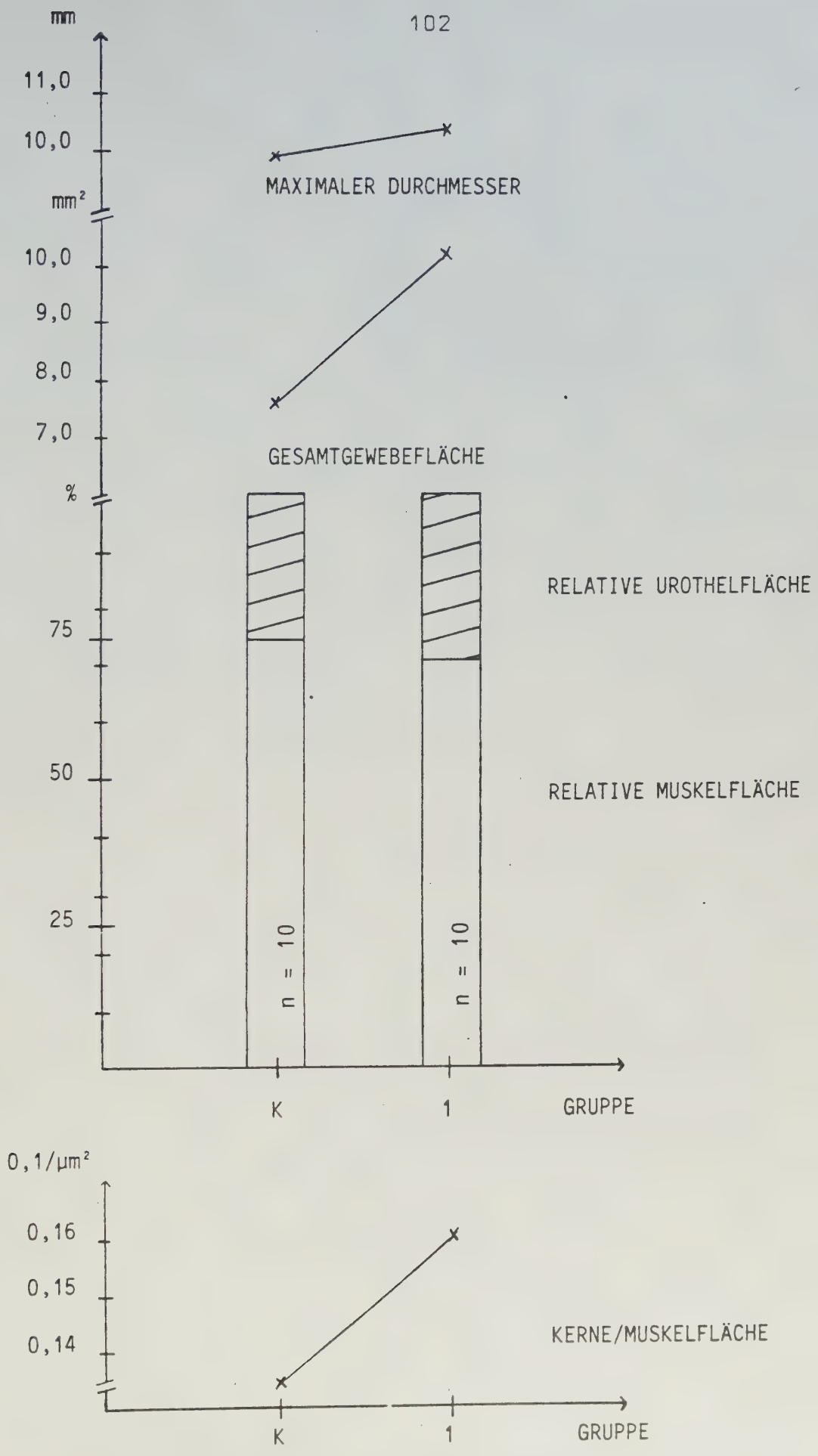


Abb. 21: Harnblase 6 Wochen alter Jungtiere

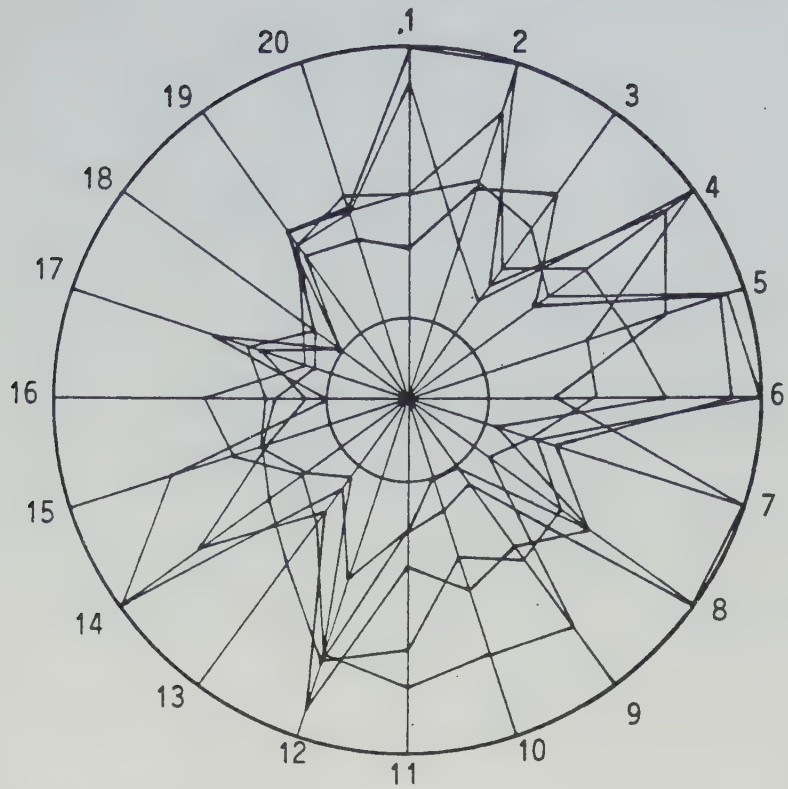


Abb. 22a: Gruppe 1
Männliche Tiere, $n = 5$
Beschreibung s.S. 107

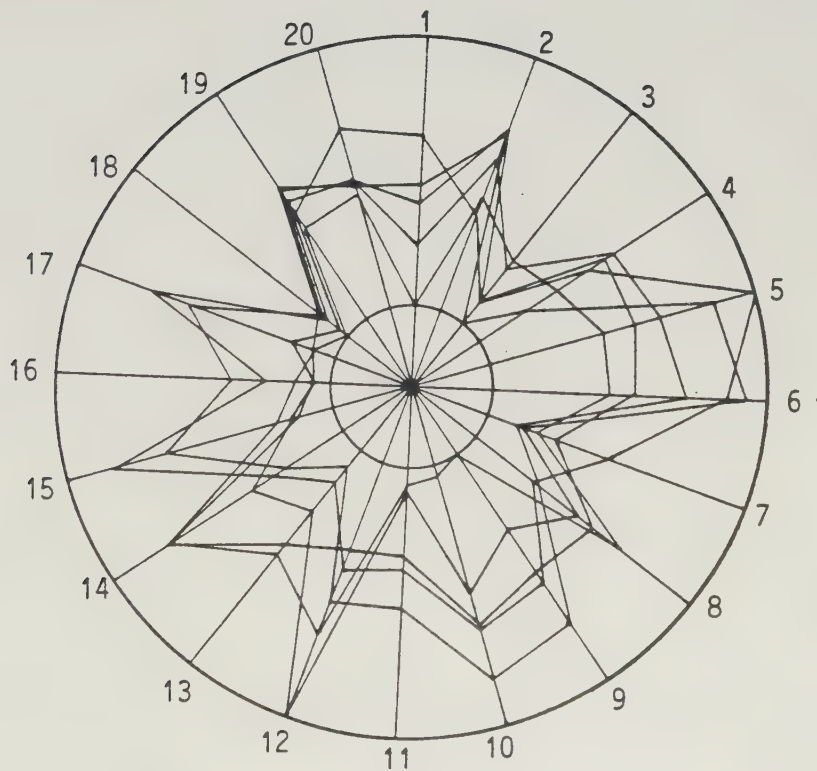


Abb. 22b: Gruppe 1
Weibliche Tiere, $n = 5$
Beschreibung s. S. 107

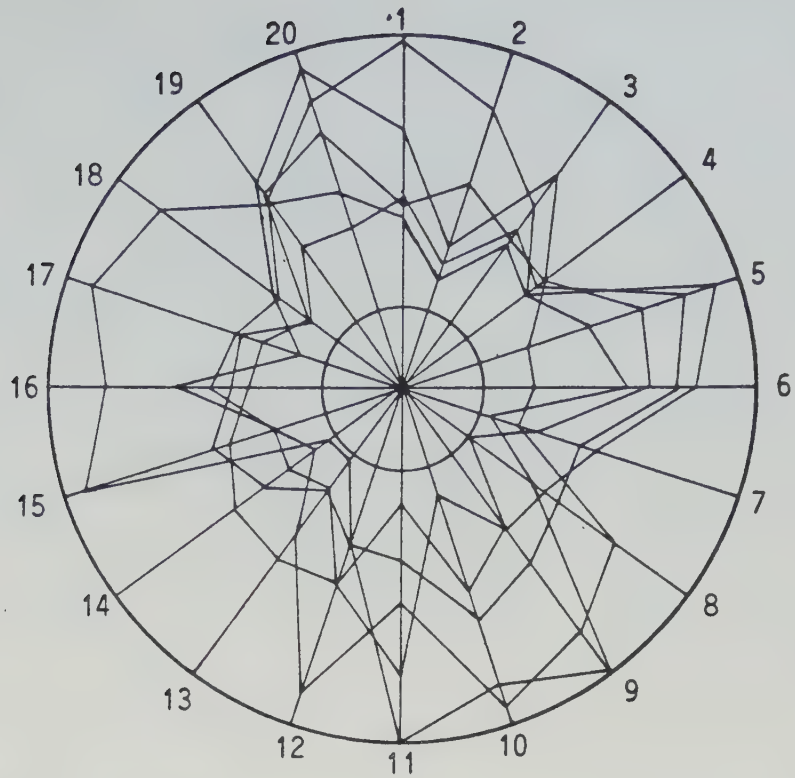


Abb. 22c: Gruppe 2
Männliche Tiere, $n = 5$
Beschreibung s.S. 107

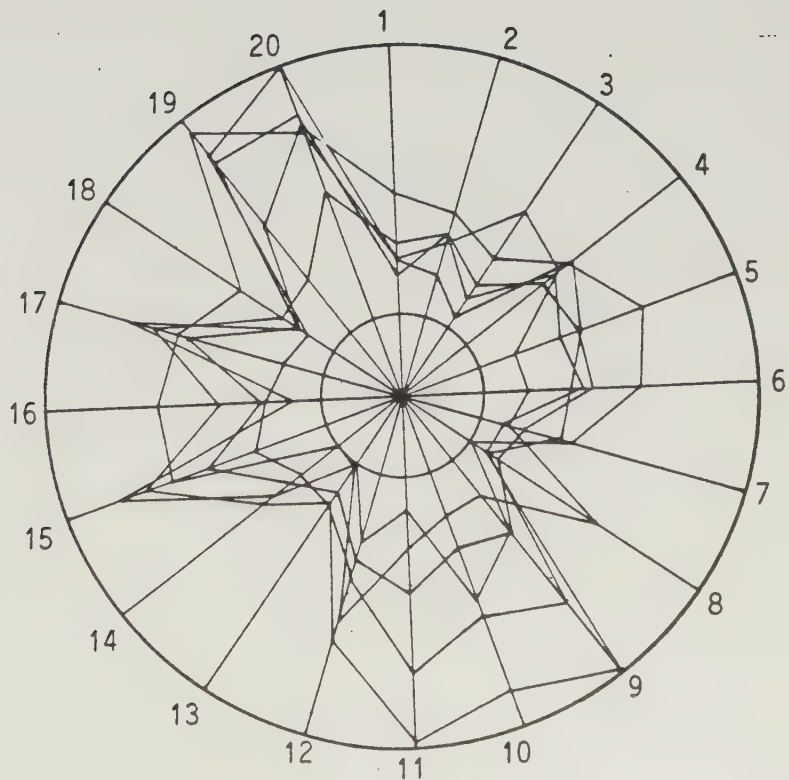


Abb. 22d: Gruppe 2
Weibliche Tiere, $n = 5$
Beschreibung s. S. 107

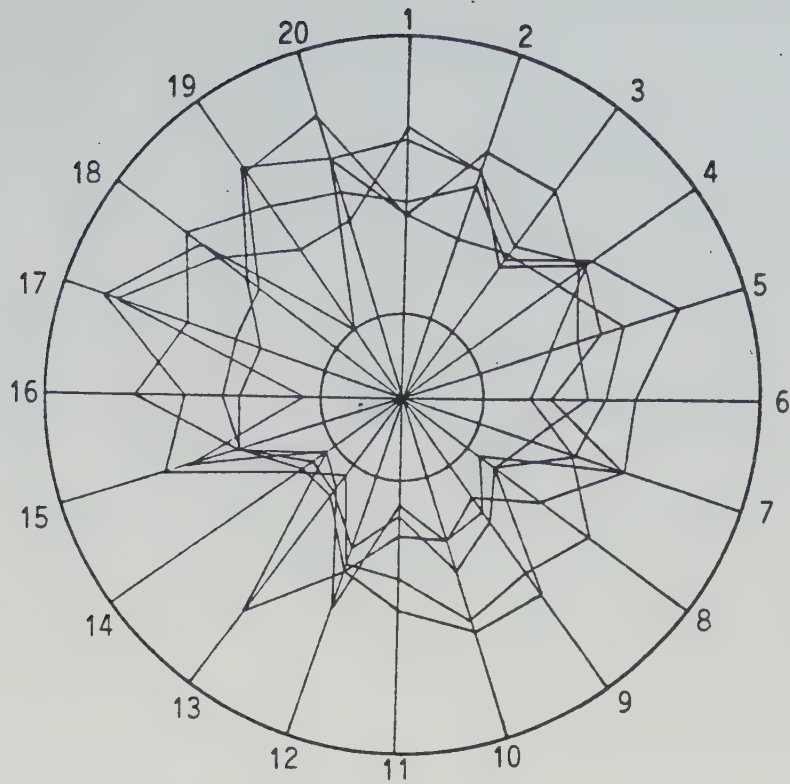


Abb. 22e: Gruppe 3
Männliche Tiere, $n = 5$
Beschreibung s.S. 107

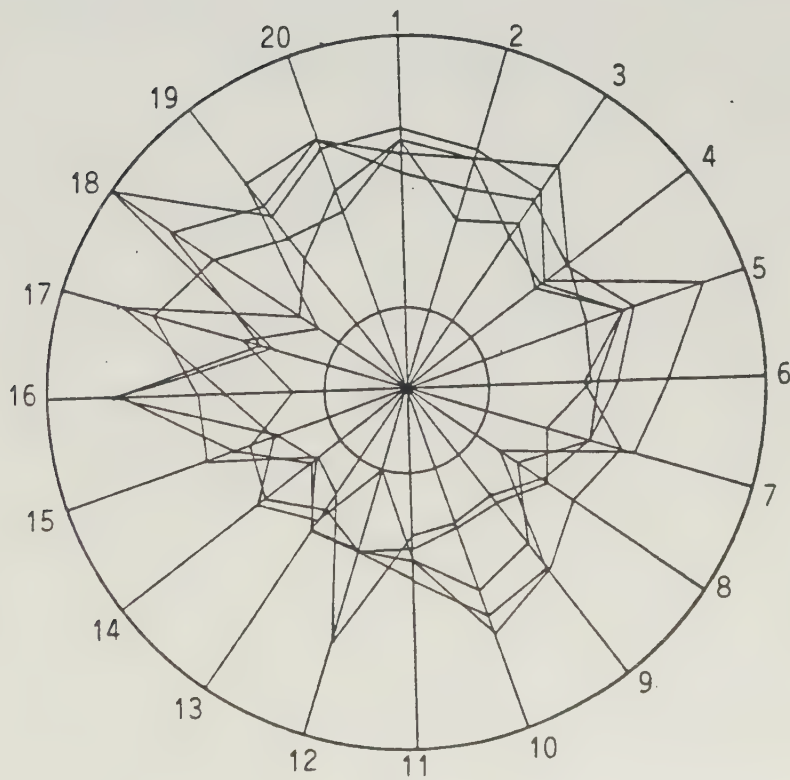


Abb. 22f: Gruppe 2
Weibliche Tiere, $n = 5$
Beschreibung s. S. 107

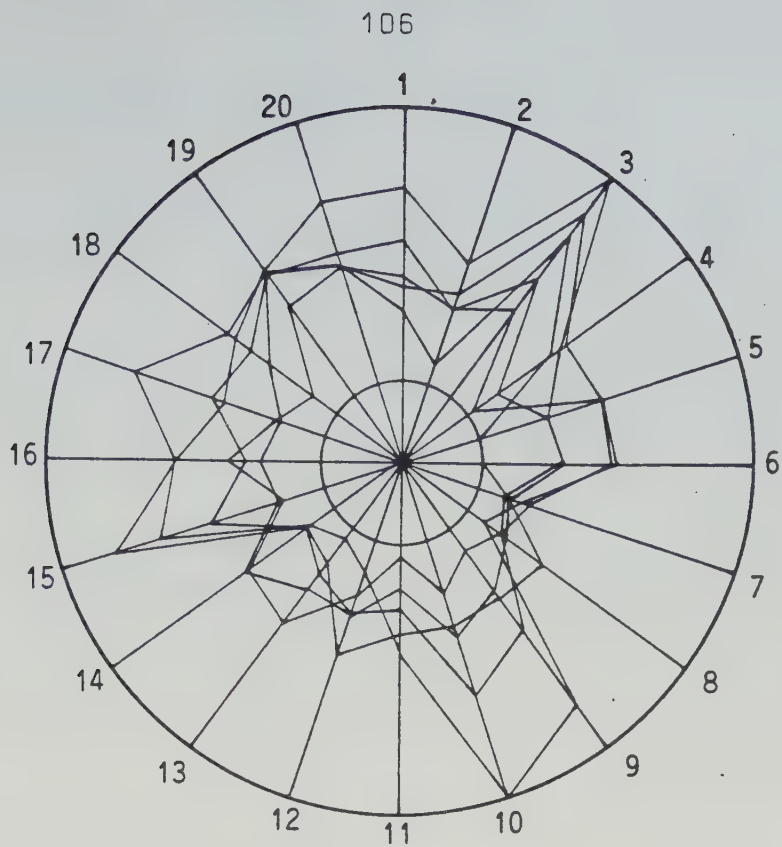


Abb. 22g: Gruppe K
Männliche Tiere, $n = 5$
Beschreibung s.S. 107

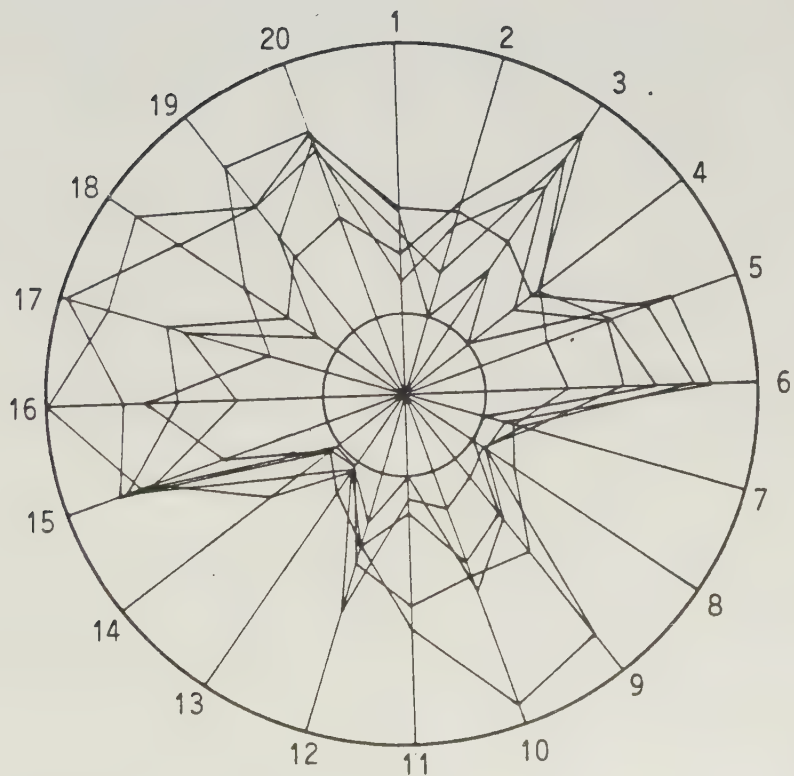


Abb. 22h: Gruppe K
Weibliche Tiere, $n = 5$
Beschreibung s. S. 107

Beschreibung zu den Abb. 22a bis 22h

Kreisdiagramme zur Darstellung aller Tiere, um Gruppenkonformitäten oder -divergenzen aufzeigen zu können.

äußerer Kreis - größter gemessener Wert
innerer Kreis - kleinster gemessener Wert

- 1 Rindenfläche
- 2 Rindenwachstumszone
- 3 reife Glomeruli
- 4 unreife Glomeruli
- 5 Tubulusgesamtfläche
- 6 Tubulusgewebefläche
- 7 Tubuluslumenfläche
- 8 relative Kernzahl/Tubulus
- 9 Blasengesamtfläche
- 10 Blasenmuskelfläche
- 11 Blasenepithelfläche
- 12 relative Kernzahl/Blasenmuskelfläche
- 13 Ureter Schnitt 1 Gesamtradius links
- 14 Ureter Schnitt 1 Gesamtradius rechts
- 15 Ureter Schnitt 1 Muskeldicke links
- 16 Ureter Schnitt 1 Muskeldicke rechts
- 17 Ureter Schnitt 1 Epitheldicke links
- 18 Ureter Schnitt 1 Epitheldicke rechts
- 19 Ureter Schnitt 1 relative Kernzahl/Muskelfläche links
- 20 Ureter Schnitt 1 relative Kernzahl/Muskelfläche rechts

Die Einzelwerte von jedem Tier wurden durch Striche verbunden, so daß alle Einzelwerte eines Tieres miteinander in Zusammenhang gebracht werden können.

8 ABKÜRZUNGEN

Abb.	Abbildung
Max	Maximum (größter Wert)
Min	Minimum (kleinster Wert)
n	Anzahl der Tiere pro Gruppe
o.a.	oben aufgeführt
p.c.	post conceptionem
SD	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
$\bar{x}$	Mittelwert

9 LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Aaron, H., Fraad, L.M., Hirsch, J., Rizack, M.A.,
Schaffner, F., Abramwicz, M.:
Furosemide (Lasix). In: Med. Letter 14 (1972), S. 63-44.

- 2 Aeikens, B., Haenschke, H.-J., Neumann, A.:
Morphologische Untersuchungen und morphometrische
Messungen am Nephron einseitig harnleiterligierter
Ratten. In: Urol. Int. 35 (1980), S. 241-250.

- 3 Aperia, A., Larsson, L.:
Correlation between fluid reabsorption and proximal
tubule ultrastructure during development of the rat
kidney. In: Acta physiol. scand. 105 (1979), S. 11-22.

- 4 Barfield, W.E.:
Judicious use of diuretics in edema of pregnancy.
In: Scientific Exhibit. Amer. Med. Ass. Meeting (1967),
June 18.-22., Atlantic City.

- 5 Bartke-Anders, I., Becker, W.:
Thiazid-Diuretika in der Schwangerschaft kontrain-
diziert. In: Arznei-Telegramm 8 (1979), S. 66.

- 6 Beermann, B., Groschinsky-Grind, M., Fahraeus, L.,
Lindström, B.:
Placental transfer of furosemide. In: Clin. Pharm.
Ther. 24 (1978), S. 560-562.

- 7 Beermann, B., Fahraeus, L., Groschinsky-Grind, M.,
Lindström, B.:
Placental transfer of hydrochlorothiazide. In: Gynec.
Obstet. Invest. 11 (1980), S. 45-48.

- 8 Beyer, K.H.:
The basis for modern diuretic therapy. In: Clin.
Ther. 1 (1978), S. 425-443.

- 9 Bulger, R.E.:
Kidney morphologie. In: Diseases of the kidney.
Hrsg. Strauss, M.B., Welt, L.G. Little, Brown & Com-
pany Boston, 1963.

- 10 Burck, H.-C.:
Histologische Technik. Leitfaden für die Herstellung
mikroskopischer Präparate in Unterricht und Praxis.
5. Auflage, Thieme Stuttgart, 1982.

- 11 Campbell, D.M., MacGillivray, I.:
The effect of a low calorie diet or a thiazide diuretic
on the incidence of pre-eclampsia and on birth weight.
In: Br. J. Obstet. Gynaec. 82 (1975), S. 572-577.

- 12 Crocker, J.F.S.:
Human embryonic kidneys in organic culture: abnorma-
lities of development induced by decreased potassium.
In: Science 181 (1973), S. 1178.

- 13 Dame, W.R., Keller, F.K., Graeff, H.:
Welche therapeutische Reihenfolge ist bei der Ver-
sorgung von Kranken mit Eklampsie einzuhalten?
In: Med. Welt 31 (1980), S. 1739-1740.

- 14 Dancis, J., Springer, D.:
Fetal homeostasis in maternal malnutrition: Potassium
and sodium deficiency in rats. In: Pediat. Res. 4
(1970), S. 345-351.

- 15 Debled, G.:
L'étiologie du méga-uretère congénital primaire.
In. Acta Urol. Belg. 36 (1968), S. 129-136.

- 16 Debled, G.:
La pathologie obstructive congénitale de l'uretère
terminal. In: Acta Urol. Belg. 39 (1971), S. 371-465.

- 17 Dume, T., Krause, H.H., Koch, K.M., Ochwaldt, B.:
Intratubulärer Druck, glomerulärer Kapillardruck
und Glomerulumfiltrat nach Furosemid und Hydro-
chlorothiazid. In: Pflügers Arch. 291 (1966), R60-61.

- 18 Ekström, J., Uvelius, B.:
Changes in length and volume of smooth muscle cells
of the hypertrophied rat urinary bladder. In: Acta
Physiol. Scand. 118 (1983), S. 305-308.

- 19 Feldmann, H.U., Kuppe, G.:
Eklampsie: Krankheitsbild und Notfallbehandlung.
In: Notfallmedizin 2 (1976), S. 87-89.

- 20 Fleuren, H.L.J., Thien, T.A., Verwey-van Wissen,
C.P.W., van Rossum, J.M.:
Absolut bioavailability of chlorthalidon in man.
In: Europ. J. clin. Pharmacol. 15 (1979), S. 35-50.

- 21 Forth, W., Hentschler, D., Rummel, W.:
Diuretika. In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie
und Toxikologie. 4. Auflage, Wissenschaftsverlag
Bibliographisches Institut Mannheim, 1983, S. 236-246.

- 22 Fratta, I., Harper, K.H., Stenger, E.G., Sigg, E.B.:
Effect of chlorthalidone on embryonic development.
In: Med. Pharmacol. 12 (1965), S. 215-253.

- 23 Füllgraff, G., Greven, J., Meiforth, A., Osswald, H.:
Hydrostatische Drucke in proximalen und distalen
Konvoluten und in peritubulären Capillaren nach Furo-
semid und Acetazolamid. In: Naunyn-Schmiedebergs's
Arch. Pharmacol. 264 (1969), S. 233-242.

- 24 Gant, N.V., Madden, J.D., Siiteri, P.K., MacDonald,
P.C.:
The metabolic clearance rate of dehydroisoandrosterone
sulfate. III. The effect of thiazide diuretics in nor-
mal and future pre-eclamptic pregnancies. In: Amer.
J. Obstet. Gynec. 123 (1975), S. 159-163.

- 25 Gerner, G., Halberstadt, E., Römer, E.:
Kann generalisierter Hydrops fetalis mit Diuretika
abgebaut werden? In: Med. Trib. 11 (1976), S. 4.
- 26 Gregoir, W.:
Structure et physiologie des méga-uretères congéni-
taux déductions chirurgicales. In: J. Urol. Néphrol.
80 (1974), S. 457-461.
- 27 Grobstein, C.:
Morphometric interaction between embryonic mous
tissues separated by a membrane filter. In: Nature
172 (1953), S. 869-871.
- 28 Grobstein, C.:
Trans-filter induction of tubules in mouse meta-
nephrogenic mesenchyme. In: Exp. cell. Res. 10
(1956), S. 424-440.
- 29 Haller, J.:
Arzneimitteltherapie während der Gravidität.
In: Dtsch. Ärztebl. 71 (1974), S. 860-864.
- 30 Hanna, M.K., Jeffs, R.D., Sturgess, J.M., Barkin, M.:
Ureteral structure and ultrastructure. Part III:
The congenitally dilated ureter (megaureter).
In: J. Urol. 117 (1977), S. 24-32.
- 31 Helmchen, U., Fischbach, H., Schmidt, U.:
Akute Schäden des proximalen Tubulusepithels der
Rattenniere nach einmaliger hochdosierter Furosemid-
gabe. In: Klin. Wschr. 49 (1971), S. 1298-1300.
- 32 Henneberry, M.O., Stephens, F.D.:
Renal hypoplasia and dysplasia in infants with
posterior urethral valves. In: 123 (1980), S. 912-915.

- 33 Herxheimer, H., Meyer zum Büschenfelde, K.-H.,
Pribilla, W.:
Diuretika in der Hochdruckbehandlung Schwangerer?
In: Arzneimittelbrief 44 (1980), S. 53-54.
- 34 Hutschenreiter, G.:
Pathologisch-anatomische Veränderungen am foetalen
und juvenilen Harnleiter der Ratte als Folge einer
diuretika-bedingten, intrauterin verstärkten Diurese.
Med. Habil.-Schr. Universität Mainz, 1979.
- 35 Jacobson, H.R., Kokko, J.P.:
Diuretics: Sites and mechanisms of action.
In: Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 16 (1976), S. 201-214.
- 36 Käch, O., Hochuli, E.:
Diuretika in der Schwangerschaft - Kontroverse oder
Alternative? In: Schw. Rundschau Med. 70 (1981),
S. 2305-2311.
- 37 Kaiser, R., Schlensker, K.-H.:
EPH-Gestose. In: Therapiewoche 25 (1975), S. 7490-7498.
- 38 Kelly, M.R., Cütler, R.E., Forrey, A.W., Kimpel, B.M.:
Pharmacokinetics of orally administered Furosemide.
In: Clin. Pharmacol. Ther. 15 (1974), S. 178-186.
- 39 Kincaid-Smith, P.:
The use of diuretics in pregnancy. In: Modern diuretic
therapy in the treatment of cardiovascular and renal
disease. Proc. Symp. Royal College of Physicians of
London, 8.-9.5.1972. Edit. Lant. A.F., Wilson, G.M.,
Excerpta Medica (1973), S. 281-293.
- 40 Kinn, A.-C., Bohman, S.-O.:
Renal structural and functional changes after uni-
lateral obstruction in rabbits. In: Scand. J. Urol.
Nephrol. 17 (1983), S. 223-234.

- 41 Krecke, H.J.:
Grundlagen der Diuretika-Therapie. In: Ärztl. Prax. 26 (1974), S. 2964-2969.

- 42 Kuenzel, W.:
Maternale und fetale Gefährdung bei der EPH-Gestose:
In: Therapiewoche 25 (1975), S. 6932-6949.

- 43 Kurjak, A., Kirkinen, P., Latin, V., Ivankovic, D.:
Ultrasonic assessment of fetal kidney function in normal and complicated pregnancies. In: Am. J. Obstet. Gynec. 141 (1981), S. 266-270.

- 44 Lachhein, L., Reinhold, H., Schuetz, J.:
Klinische Untersuchungen zum Wirkungsangriff von Furosemid am Nephron. In: Acta biol. med. germ. 27 (1971), S. 573-578.

- 45 Landesman, R. Agüero, O., Wilson, K., La Russa, R., Campbell, W., Penaloza, O.:
The prophylactic use of chlorthalidone, a sulfonamide diuretic, in pregnancy. In: J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 72 (1965), S. 1004-1010.

- 46 Ludwig, E.:
Beitrag zur Entwicklung der Nachniere. In: Acta Anat. 8 (1979), S. 1-17.

- 47 Ludwig, K.S.:
Funktionelle Anatomie und Embryologie der oberen Harnwege, speziell des Ureters. In: Ureterdynamik. Hrsg. Lutzeyer, W., Melchior, H.; Thieme Stuttgart, 1971. S. 4-14.

- 48 Maunsbach, A.B., Madden, S.C., Latta, H.:
Variations in fine structure of renal tubular epithelium under different conditions of fixation. In: J. Ultrastruct. Res. 6 (1962), S. 511-530.

- 49 Maunsbach, A.B., Madden, S.C.:
The influence of different fixatives and fixation methods on the ultrastructure of rat kidney tubule cells. In: J. Ultrastruct. Res. 15 (1966), S. 283-309.
- 50 Mehta, J.H.:
Development of the ureter. In: The ureter. Hrsg. Bergmann, H.; Hoeber New York, 1967. S. 1-21.
- 51 Michaelis, J.:
Medizinische Statistik und Informationsverarbeitung. 1. Auflage, Thieme Stuttgart, 1980.
- 52 Netter, F.H.:
Farbatlanten der Medizin Band 2: Niere und Harnwege. Thieme Stuttgart, 1976. S. 30-34.
- 53 Osathanondh, V., Potter, E.L.:
Development of human kidney as shown by microdissection. II. Preparation of tissue with reasons of possible misinterpretation of observations. In: Arch Path. 76 (1963), S. 271-273.
- 54 Pease, D.C.:
Electron microscopy of the tubular cells of the kidney cortex. In: Anat. Rec. 121 (1955), S. 723-743.
- 55 Pepperell, R.J.:
Diuretics and the female sex. In: Aust. Fam. Physician 2 (1973), S. 34-38.
- 56 Peters, G., Roch-Ramel, F.:
Furosemide. In: Handbuch der separaten Pharmakologie. Band: Diuretics. S. 386-405.
- 57 Pfaller, W.:
Structure function correlation on rat kidney. Quantitative correlation of structure and function in the normal and injured rat kidney. Springer Berlin, Heidelberg, New York, 1982.

- 58 Potter, E.L.:
Development of the human glomerulus. In: Arch. Path.
80 (1965), S. 241-255.
- 59 Prandota, J., Witkowska, M.:
Pharmacokinetics and metabolism of furosemide in man.
In: Europ. J. Drug. Metab. Pharmacokinet. 4 (1976),
S. 177-181.
- 60 Riess, W., Dubach, U.C., Burckhardt, D., Theobald, W.,
Vuillard, P., Zimmerli, M.:
Pharmacokinetic studies with Chlorthalidone (Hýgro-
tone^R) in man. In: Europ. J. clin. Pharmacol. 12
(1977), S. 375-382.
- 61 Ritz, E.:
Schwangerschaft. nephrologische Aspekte. In: Mkurse
ärztl. Fortbild. 29 (1979), S. 427-433.
- 62 Serrano, C.V., Talbert, L.M., Welt, L.G.:
Potassium deficiency in the pregnant dog. In: J. clin.
Invest. 43 (1964), S. 27-31.
- 63 Scherle, W.:
A simple method of organs in quantitative stereology.
In: Mikroskopie 26 (1970), S. 57-60.
- 64 Schütz, F.:
Zur Frage der teratologischen Bedeutung erweiterter
Nierenbecken bei der Ratte. In: AMI-Berichte 1 (1978),
S. 68-70.
- 65 Shimamura, T., Kissane, J.M., Györkey, F.:
Experimental hydronephrosis. Nephron dissection and
electron microscopy of the kidney follwoing obstruc-
tion of the ureter and in recovery from obstruction.
In: Lab. Invest. 15(1966), S. 629. 640.

- 66 Souster, L.P., Emery, J.L.:
The sizes of renal glomeruli in fetuses and infants. In: J. Anat. 130 (1980), S. 595-602.

- 67 Stein, W.W., Halberstadt, E., Gerner, R., Römer, E.:
Beeinflussung der fetalen Nierentätigkeit durch Furosemid. In: Arch. Gynäk. 224 (1977), S. 114.115.

- 68 Stenger, E.G., Wirz, H., Pulver, R.:
Hygroton (G 33 182), ein neues Saludiureticum mit protrahierter Wirkung. In: Schw. Med. Wschr. 89 (1959), S. 1126-1130.

- 69 Stenger, E.G.:
Zur Pharmakologie von Hygroton^R, einem neuen Diureticum. In: Med. exp. 1 (1959), S. 300-304.

- 70 Stewart, L.G., Welt, L.G.:
Protection of the fetus in experimental potassium depletion. In: Am. J. Physiol. 200 (1961), S. 824-826.

- 71 Storm, R.:
Wahrscheinlichkeitsrechnung, mathematische Statistik und statistische Qualitätskontrolle. 6. Auflage
VFB Fachbuchverlag Leipzig, 1976.

- 72 Tanagho, E.A.:
Surgically induced partial urinary obstruction in the fetal lamb. III. Ureteral obstruction. In: Invest. Urol. 10 (1972), S. 35-52.

- 73 Unsworth, B., Grobstein, C.:
Induction of kidney tubules in mouse metanephrogenic mesenchyme by various embryonic mesenchymal tissues. In: Develop. Biol. 21 (1970), S. 547-556.

- 74 Velardo, J.T.:
Histology of the ureter. In: The ureter. Hrsg. Bergmann, H.; Hoeber New York, 1967. S. 22-35.

- 75 Vernier, R.L., Birch-Andersen, A.:
Studies of human fetal kidney. In: J. Pediat. 60
(1962), S. 754-768.
- 76 Weibel, E.R., Kistler, G.S., Scherle, W.R.:
Practical stereological methods for morphometric
cytology. In: J. Cell. Biol. 30 (1966), S. 23-38.
- 77 Weibel, E.R.:
Stereological principles for morphometric microscop-
ic cytology. In: Int. Rev. Cytol. 26 (1969),
S. 235-302.
- 78 Weibel, E.R.:
Stereological methods. Vol. 2. Theoretical foundations.
Academic Press Inc. London, 1980.
- 79 Wladimiroff, J.W.:
A combined ultrasonic and biochemical study of fetal
renal function in the term fetus. In: Europ. J. Gynec.
Reprod. Biol. 6 (1976), S. 103-108.
- 80 Wladimiroff, J.W., van Otterlo, L.C., Wallenburg, H.,
Drogendijk, A.:
Effect of furosemide on fetal urine production.
In: Br. J. Obstet. Gynaec. 82 (1975), S. 221-224.
- 81 Zamboni, L.C., de Martino, C., Torrance, C.:
Embryogenesis of the human renal glomerulus.
In: Arch. Path. 86 (1968), S. 279-291.

Danksagung

Für die freundliche Überlassung des Themas sowie die gute Betreuung während der Arbeit möchte ich Herrn Dr. Detlef Frohneberg, Oberarzt an der Urologischen Klinik der Universität Ulm, herzlichst danken.

Auch Herrn Professor Dr. Hans-Joachim Rumpelt gilt mein Dank für die Beratung bei pathologisch-anatomischen Problemen.

Der Firma Hoechst AG danke ich für die Aufzucht und Überlassung der Versuchstiere.

Ebenso möchte ich Frau Daniela Schübler für die Anfertigung der histologischen Präparate danken.

Ferner möchte ich all denen meinen Dank aussprechen, die mich im Laufe dieser Arbeit in irgendeiner Weise unterstützt haben.

Lebenslauf

Am 27. August 1960 wurde ich, Traute Beate Fries, als Tochter des Dr. med.dent. Helmut Fries und seiner Ehefrau Margret in Wiesbaden geboren.

Von 1966 bis 1970 besuchte ich die Grundschule Fritz Gansberg-Schule in Wiesbaden. Ab 1971 ging ich in die Helene Lange-Schule, ein Gymnasium in Wiesbaden. 1978 kam ich auf das Oberstufengymnasium am Moltkerring in Wiesbaden, wo ich im Dezember 1978 das Abitur ablegte.

Seit dem Sommersemester 1979 bin ich als ordentlicher Student der Medizin an der Johannes Gutenberg-Universität immatrikuliert.

Im März 1981 legte ich dort die ärztliche Vorprüfung, im März 1982 den ersten Teil der ärztlichen Prüfung, im März 1984 den zweiten Teil der ärztlichen Prüfung und im Mai 1985 den dritten Teil der ärztlichen Prüfung ab.

Panoramaweg 2, 6200 Wiesbaden, im Frühjahr 1985

